

SÉRIE A, N° 1060
N° D'ORDRE 1083

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Sciences)

PAR

Sonia BORY

PREMIÈRE THÈSE

Stéreochimie de composés
obtenus par cyclisation de diterpènes bicycliques

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 21 Mars 1964 devant la Commission d'examen

MM. J. WIEMANN Président

E. LEDERER
M. FETIZON } Examineurs

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Sciences)

PAR

Sonia BORY



PREMIÈRE THÈSE

Stereochimie de composés
obtenus par cyclisation de diterpènes bicycliques

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le

devant la Commission d'examen

MM. J. WIEMANN

Président.

E. LEDERER

M. FETIZON

} Examineurs.

PROFESSEURS

Doyen ZAMANSKY

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure	NOIROT	Evolution des êtres organisés
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparée	PANNETIER	T Chimie (Orsay)
GRASSE	T Evolution des fibres organisées	POSSONAPES	T Biologie animale (P.C.B.)
PREVOST	T Chimie organique	PULLMANN	T Chimie théorique
WYART	T Minéralogie et Cristallogr.	TEILLAC	T Physique nucléaire et radioactivité
TEISSIER	T Zoologie	TONNELAT	T Biol. physico-chimique
MANGENOT	T Biologie végétale (Orsay)	VILLE	T Econométrie
P. AUGER	T Physique quantique et relativité	WILLEMART	T Chimie (P.C.B.)
MONNIER	T Physiologie des Fonctions	DODE	T Chimie (Orsay)
PIVETEAU	T Paléontologie	FREYMANN	T Physique (S.P.C.N.)
ROCARD	T Physique (E.N.S.)	GUINOCHE	T Biol. Vég. (Orsay)
CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.)	ROLLET	T Chimie (P.C.B.)
LAFITTE	T Chimie Générale	Mlle JOSIEN	T Chimie (P.C.B.)
FAVARD	T Géométrie supérieure	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes
COULOMB	T Physique du Globe	ARNOULT	T Electronique (Orsay)
Mlle COUSIN	T Biologie	CHAPELLE	T Physique (Orsay)
CHRETIEN	T Chimie minérale	DELANGE	T Mathématiques (Orsay)
DRACH	T Zoologie	DENY	T Mathématiques générales (Orsay)
KASTLER	T Physique (E.N.S.)	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides
EPHROSSI	T Génétique	LUCAS G.	T Géologie
RIVIERE	T Géologie (Orsay)	ALLARD	T Chimie Physique
GAUTHERET	T Biologie (PCB)	BERTHELOT	T Physique fondamentale des Hautes Energies (Orsay)
R. LUCAS	T Recherches Physiques	BRICARD	T Météorologie
A. THOMAS	T Biol. cellulaire	Mme ALBE-FESSARD	Psychophysiol.
ARNULF	T Optique appliquée	FRIEDEL	Physique des Solides (Orsay)
M. MORAND	T Physique Enseignement	M. JULIA	Chimie Organ. Structurale
SOLEILLET	T Physique (P.C.B.)	LENDER	Biol. Animale (S.P.C.N.) (Orsay)
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides	MAGAT	Physico-chimie des Rayonnements
DANJON	T Astronomie	Mlle QUINTIN	T Electrochimie
PETIT	T Biologie maritime	MONOD	T Biochimie cellulaire
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique	BERNOIT	T Physiologie animale (Orsay)
GALLIEN	T Embryologie	DE POSSEL	T Analyse numérique
EICHORN	T Biologie végétale (P.C.B.)	CHARLOT	T Chimie analytique
DE CUGNAC	T Biologie végétale (S.P.C.N.)	LEMEY	T Physiologie B.M.P.V. (Orsay)
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique	GUERIN	T Chimie (Orsay)
THELLIER	T Physique du Globe	CHATELET M.	Chimie (P.C.B.)
L'HERITIER	T Biologie Générale (Orsay)	JEAN	Physique (Orsay)
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay)	MATTLER	T Physique (Orsay)
PONCIN	T Mécanique générale	BERGERARD	Biol. Anim. (S.P.C.N.) (Orsay)
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres	BERTIN	Electronique (Orsay)
QUELET	T Chimie organique	BOUSSIERES	Chimie des Radioéléments (Orsay)
CAGNIARD	T Géophysique appliquée	Mlle COUTURE	Thermodynamique et Mécanique Physique
CHAMPETIER	T Chimie macromolécul.	ELLENBERGER	Géologie appliquée
CUVILLIER	T Micropaléontologie	FRANC	Biologie animale (P.C.B.)
JUNG	T Pétrographie	SCHNELL	Botanique tropicale (Orsay)
TRILLAT	T Microscopie et diffract. électronique	STOLKOWSKI	Physiologie animale (P.C.B.)
WIEMANN	T Chimie organique et structurale	ACHER	Chimie Biologique (Orsay)
JACQUINOT	T Spectroscopie (Orsay)	BAUDON	Biologie
VASSY	T Physique de l'atmosphère	BEAUMONT	Biologie animale
DESTOUCHES	T Théories physiques	BLAMONT	Géophysique Ionosphère
AMEL	T Chimie des solides	BOURREAU	Biologie Végétale S.P.C.N. (Orsay)
HOCART	T Minéralogie et Cristallogr.	CURIE D.	Physique (M.G.P.)
J.P. MATHIEU	T Recherches Physiques	DURAND-DELGA	Géologie
COUTEAUX	T Cytologie	FREON	Chimie Organique (Orsay)
MAY	T Zoologie (Orsay)	HELLER	Physiologie végétale
CHOQUET	T Théor. des fonctions et Topologie	TORTRAT	Calcul des Probabilités
FELDMANN	T Biol. végétale (P.C.B.)	CAILLEUX	Géologie (S.P.C.N.)
GUINIER	T Physique des solides (Orsay)	MAGNAN	T Physique (P.C.B.)
JOST	T Physiologie comparée	DAUDEL	Mécanique Ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la Physique Nucléaire
FORTET	T Calcul des Probabilités	Mlle FOURCROY	Biologie Végétale (S.P.C.N.)
SCHWARTZ	T Calc. diff. et Intégr.	Mlle CHOQUET-BRUHAT	Mécan. Analytique et méca. céleste.
CHOUARD	T Physiologie végétale	Mlle VEIL	Physiologie Générale
MALAVARD	T Aviation (Techn. Aéronaut.)	LEWOFF	T Microbiologie
BRELOT	T Calcul différentiel	SIESTRUNK	T Mécanique physique et Expérimentale
NORMANT	T Synthèse organique générale	LACOMBE	T Métallurgie (Orsay)
BENARD	T Chimie (E.N.S.C.P.)	BROCHARD	T Physique P.C.B. (Orsay)
BUVAT	T Botanique (E.N.S.)	CABANNES	T Mécanique générale
DUGUE	T Statistiques mathém.	LESIEUR	T Mathématiques M.P.C. (Orsay)
SOULAIRAC	T Psychophysiologie	MAZET	T Mécanique générale (Orsay)
ULRICH	T Physiologie végétale (E.N.S.)	COMOLLET	Géographie phys. et Géol. Dynamique
MARECHAL	T Optique théorique et appliquée	ORABOUEF	T Mécanique des fluides
KIRRMANN	T Théories chimiques	DELLOUE	Physiologie animale Orsay
CHADEFAUD	T Botanique	GORENFLOT	Physique de l'exosphère
Mlle LE BRETON	T Physiologie	HOULLON	Botanique II (Orsay)
LELONG	T Mathématiques générales	JOULLEN J.	Biologie animale PCB
DEVILLERS	T Anatomie et Histol. comparées	MALCRANGE	Chimie SPEN (Orsay)
FRANSMANN	T Topologie algébrique	OLIVIER	T Technique Math. de la Physique (Orsay)
ENHES	T Physique (S.P.C.N.)	NOZERAN	Antropologie
GLANGEAUD	T Géogr. physique et Géologie dynamique	BLANC-LAPIERRE	T Botanique II (Orsay)
CODEMENT	T Mathématiques (M.P.C.)	CHEVAUGEON	T Physique ENS (Orsay)
PIROT	T Calcul des Probabilités	KAHANE	T Botanique (Orsay)
ROCH	T Géologie	SAMUEL	T Mathématiques (Orsay)
SCHATZMANN	T Astrophysique	KOURGANOFF	T Mathémat. ENS féminines
TERMIER	T Paléontologie stratigraphique	THIRY	T Astronomie (Orsay)
ZAMANSKY	T Mathématiques générales	ABELES	T Mécanique céleste
LENNUIER	T Physique (P.C.B.)	AMAT	Physique SPSCN
RIZET	T Génétique (Orsay)	ABOIN	Physique PCB
ROUTHIER	T Géologie appliquée	Mme BENOIT-GUEUTAL	Géologie
Mme TONNELAT	T Relativité	BOUGIS	Physique Nucl. et radioactivité
DIXMIER	T Mathématiques (MPC)	BRUHAT	Biologie marine (Villefranche/mer)
SOUCLAIRY	T Chimie (P.C.B.)	BRUNN	T Mathématique MPC
AGRIN	T Electrotechn. générale	CHABRAL	T Géologie historique (Orsay)
BRUSSET	T Chimie minérale	DEREUVELS	Physique MCP (Orsay)
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay)	D'ESPAGNAT	T Mathématique Propéd (Orsay)
Mme CHADY	T Chimie biologique	FURON	Physique théorique (Orsay)
Mlle HUREL-PY	T Biol. vég. (P.C.B.)	Mme GANS	Géologie SPSCN
PIAUX	T Chimie (S.P.C.N.)	GENEVES	T Génétique
BRUN	T Mécanique exper. des Fluides	GUILBERT	Biologie végétale PCB
LEDERER	T Chimie biologique	HUPE	Physique (CUS Orléans)
Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrég.)	HOLLANDE	Pétrographie
Mlle LELONG	T Mathém. (E.N.S.)	LIONS	T Biologie générale
BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.)	MAITTE	T Analyse numérique
COTTE	T Physique (M.P.C.)	MEYER	Chimie PCB
DUBOIS J.E.	T Chimie (M.P.C.)	NICOLAS	Physique propédeutique
LAMOTTE	T Zoologie (E.N.S.)	PANUGEL	Géologie appliquée
MICHEL André	T Chimie Minérale (Orsay)	RAVIER	Biologie générale
OLMER	T Electrogénétique	ROSEAU	Pétrographie
ROUAULT	T Physique	ROUBINE	T Mécanique théor. des Fluides
GAUTHIER	T Mécanique appliquée	SILBER	Electronique
BARCHEWITZ	T Chimie Physique	UEBERSFELD	T Chimie P.C.B.
BROSSEL	T Physique atomique	YVON	T Electronique
BUSER	Biologie animale (P.C.B.)		T Théories Physiques.
CAMUS	Biologie végétale (P.C.B.)		
CASTAING	T Physique (Orsay)		
CURIEN	T Minéralogie et cristallographie		
MOYSE	T Physiol. Vég. (Orsay)		

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Biologie Physico-Chimique, dans le service de Chimie des Substances Naturelles, puis à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, à Gif-sur-Yvette, dirigés par Monsieur le Professeur E. LEDERER.

Je suis heureuse de lui exprimer ma gratitude pour m'avoir orientée vers la recherche scientifique, pour les conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer et pour son appui constant.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Madame C. ASSELINEAU et de Monsieur le Professeur M. FETIZON.

Je ne remercierai jamais suffisamment Madame ASSELINEAU de l'enseignement qu'elle m'a dispensé constamment, de l'esprit de rigueur et de précision scientifique qu'elle s'est efforcée de développer en moi. Qu'elle trouve ici l'assurance de mon attachement et de ma profonde affection.

J'exprime ma plus vive reconnaissance à Monsieur FETIZON d'avoir accepté de poursuivre ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements pour le savoir riche et étendu dont il ne cesse de me faire bénéficier.

J'adresse à Monsieur le Professeur J. WIEMANN mes remerciements pour avoir bien voulu accepter la présidence de mon jury.

Je remercie Monsieur le Professeur G. OURISSON pour les mesures physiques effectuées dans son laboratoire.

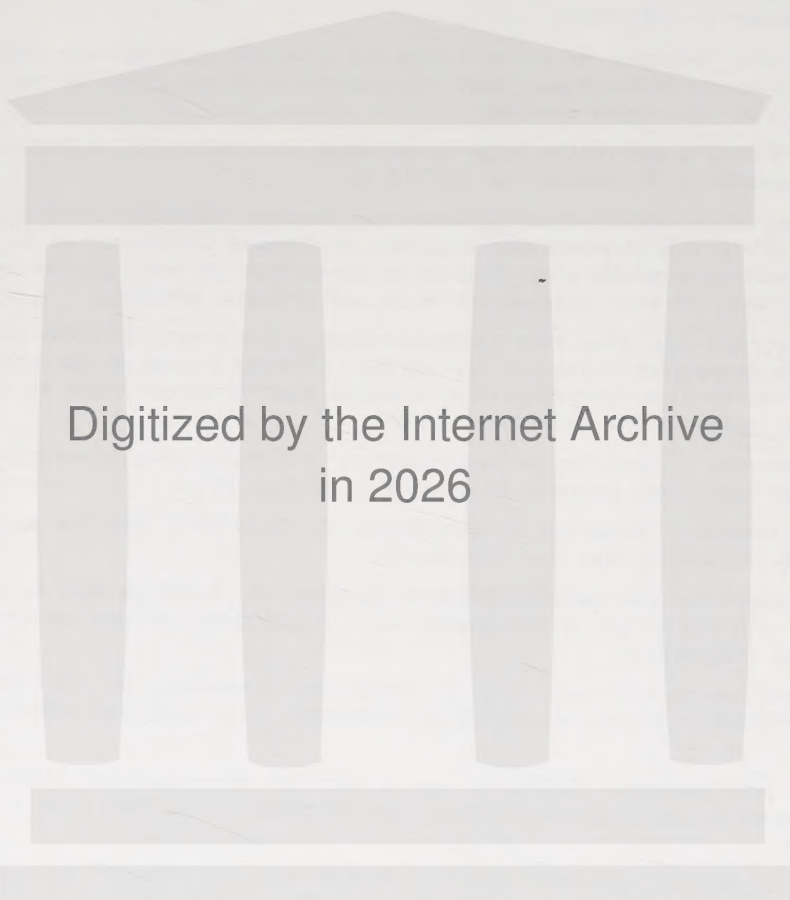
Je remercie tout particulièrement Monsieur P. LASZLO dont la collaboration amicale a été indispensable pour l'interprétation des spectres de résonance magnétique.

C'est un plaisir pour moi de remercier Messieurs W. VETTER et H. E. AUDIER pour une interprétation pertinente et efficace des spectres de masse.

Je prie Madame FETIZON, qui a effectué avec beaucoup d'amabilité les mesures de spectrographie infra-rouge, de trouver, ici, tous mes remerciements.

Je remercie également Madame ALAIS pour les mesures de spectrographie qu'elle a toujours très aimablement effectuées pour moi.

Enfin, je tiens à remercier tous mes camarades de laboratoire, et en particulier Monsieur D. MERCIER, dont l'attitude très amicale a toujours facilité mes conditions de travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

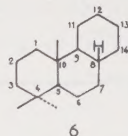
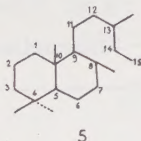
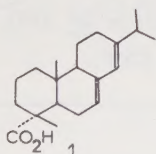
INTRODUCTION

DITERPENES BICYCLIQUES NATURELS -

Les oléorésines de nombreuses espèces végétales contiennent souvent des composés diterpéniques, dont l'étude a été développée durant ces trente dernières années (1).

Le plus répandu dans la nature et le plus anciennement connu est l'acide abiétique 1. D'autres acides, possédant aussi le squelette tricyclique d'un phénanthrène substitué, se trouvent également dans ces résines.

L'acide agathique 2, le sclaréol 3 et le manool 4 sont les premiers diterpènes bicycliques naturels dont la formule a été établie (2).



Depuis 1954 d'autres diterpènes bicycliques, de structure voisine, ont été isolés à partir de plantes diverses et leur structure est actuellement connue. L'étude de leur stéréochimie a permis de montrer qu'ils appartiennent à la série 5 α , 10 β et 5 β , 10 α - labdane(*). Nous dressons ci-dessous le tableau de ces deux séries de composés :

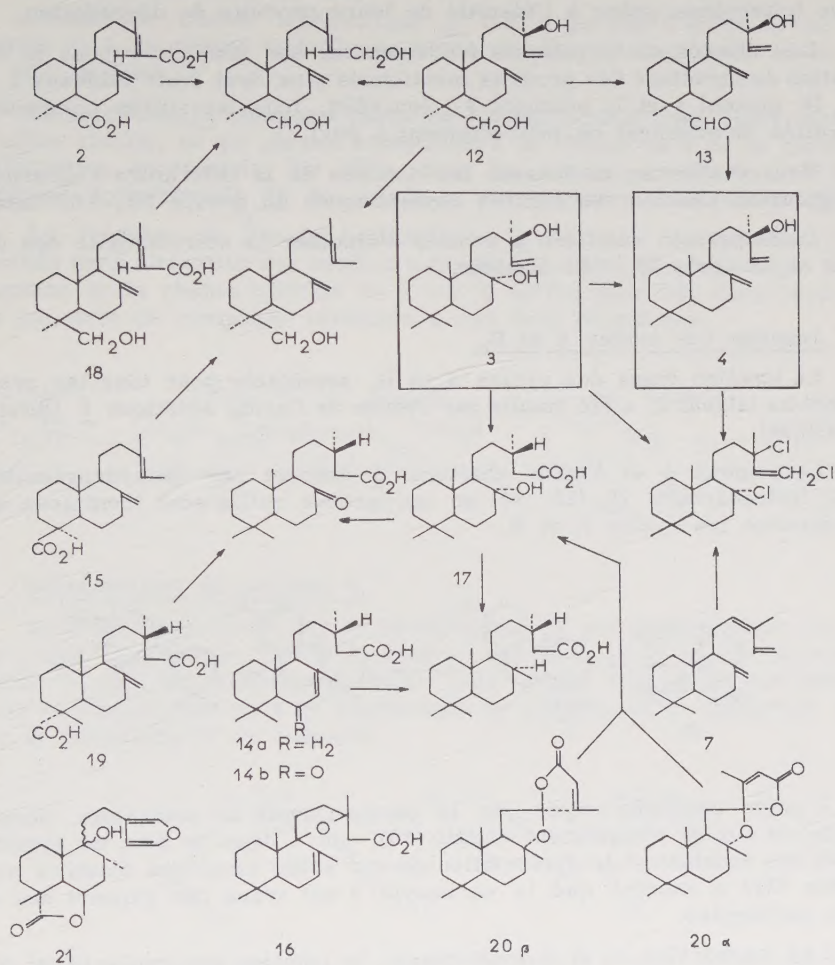
(*) Nomenclature : La numérotation du squelette du labdane 5 a été utilisée. Le podocarpène est représenté en 6 avec sa configuration absolue. La numérotation est celle des stéroïdes.

Tableau I
Composés de la série 5 α , 10 β labdane.

Hydrocarbure.....	Biformène <u>7</u> (3)
Oxyde.....	Oxyde de manoyle <u>8a</u> p. 11 (4), (7) épioxyde de manoyle <u>9</u> p. 11 (5)
Hydroxyoxyde.....	12 α -hydroxy, épioxyde de manoyle <u>10</u> p. 11 (5)
Cétooxyde.....	2 cétooxyde de manoyle <u>8b</u> p. 11 (6) 3 cétooxyde de manoyle <u>8c</u> p. 11 (7)
Norcétooxyde.....	Colensénone <u>11</u> p. 11 (8)
Alcool.....	Manool <u>4</u> (2b, 10)
Diol.....	Sclaréol <u>3</u> (2c, 10) torulosol <u>12</u> (11)
Aldéhyde alcool.....	Torulosal <u>13</u> (11)
Acides.....	Cativique <u>14a</u> (12) communiqué <u>15</u> (13)
Oxydoacide.....	Grindélique <u>16</u> (14)
Hydroxyacide.....	Labdanolique <u>17</u> (15) agatholique <u>18</u> (11)
Cétoacide.....	6-cétocativique <u>14b</u> (16)
Diacide.....	Pinifolique <u>19</u> (17) agathique <u>2</u> (2, 18)
Cétal lactone.....	α et β levantolide <u>20</u> (19)
Autre.....	Marrubiine <u>21</u> (20)

Tableau II
Composés de la série 5 β , 10 α labdane.

Oxyde.....	(-) épioxyde de manoyle <u>22</u> (21)
Acides.....	Acide éperuïque <u>23</u> (22), (23) copalique <u>24</u> (24)
Acide furanique.....	Daniellique <u>25</u> (25) polyalthique <u>26</u> (26)
Hydroxylactone.....	Andrographolide <u>27</u> (27)



Les diterpènes bicycliques ont été reliés entre eux et avec les stérols et les triterpènes grâce à l'identité de leurs produits de dégradation.

Les diterpènes bicycliques fondamentaux sur lesquels repose la détermination de structure des produits mentionnés plus haut (voir tableaux I et II) sont le manool 4 et le sclaréol 3 ; (en effet, tous les autres composés ont été reliés directement ou indirectement à eux).

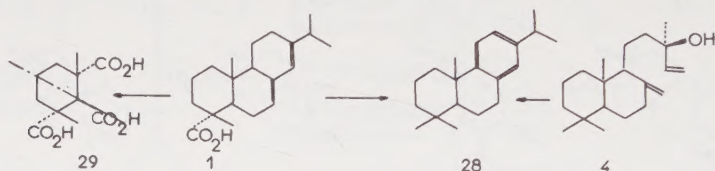
Nous étudierons ci-dessous les données de la littérature concernant la configuration absolue des centres asymétriques du groupe 5α , 10β labdane.

La dispersion rotatoire a permis d'élucider la stéréochimie des diterpènes de la série 5β , 10α labdane.

Jonction des cycles A et B.

La jonction trans des cycles A et B, semblable pour tous les produits figurant au tableau I, a été établie par l'étude de l'acide abiétique 1 (diterpène tricyclique).

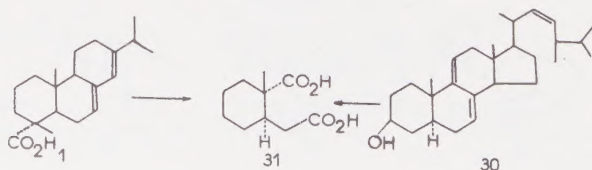
Le manool 4 et l'acide abiétique 1 donnent par déshydrogénation le même hydrocarbure 28 (28, 29) ce qui prouve qu'ils sont identiques en ce qui concerne les cycles A et B.



L'acide abiétique oxydé par le permanganate de potassium, donne un triacide en C_{11} 29 optiquement inactif (30), qui a donc un plan de symétrie. L'étude des constantes de dissociation de cet acide ainsi que d'autres acides modèles (31) a montré que le carboxyle 2 est trans par rapport aux deux autres carboxyles.

Les carboxyles 2 et 3 étant trans, la jonction des cycles A et B est donc trans.

La configuration absolue 5α , 10β de ces composés a été déduite de la relation faite entre le manool 4 et l'ergostérol D 30. La configuration des cycles A et B de l'ergostérol a été établie par rapport au glyceraldéhyde. L'obtention du même diacide 31 à partir de l'acide abiétique 1 (32) et de l'ergostérol D 30 (33) a permis d'attribuer à l'acide abiétique et par conséquent au manool (et à la majeure partie du groupe des diterpènes bicycliques) la configuration 5α , 10β .

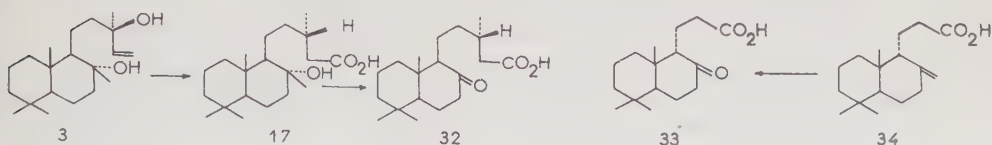


Stéreochimie du carbone 9.

L'étude de l'acide labdanolique 17 (15) a permis d'attribuer la configuration β à la chaîne latérale en 9 des diterpènes bicycliques de la série 5α , 10β labdane.

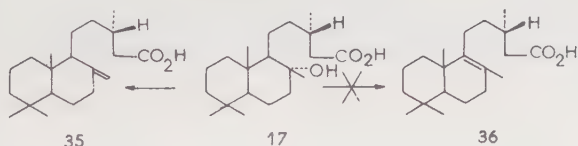
La norcétone 32 obtenue à partir de l'acide labdanolique reste inchangée en milieu alcalin, ce qui permet d'attribuer à la chaîne en 9 de la cétone une configuration équatoriale. En effet, dans les mêmes conditions de réaction la cétone épimérisable 33 9α axiale a été préparée à partir de 34 (34).

La synthèse de l'acide labdanolique 17 à partir du sclaréol 3 (35), effectuée sans altération des centres asymétriques 8 et 9, prouve que la configuration de la chaîne latérale en 9 est la même pour ces deux produits et pour la série de composés rattachée à ces deux diterpènes.

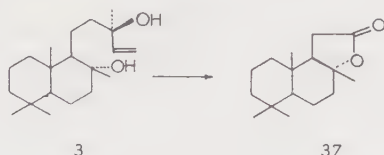


Stéreochimie du carbone 8.

La déshydratation de l'acide labdanolique 17 par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine conduit surtout au composé $\Delta 8$ 35 et non au composé attendu $\Delta 9$ 36 thermodynamiquement plus stable (15). Les configurations axiale de l'hydrogène en 9 et équatoriale de l'hydroxyle en 8 peuvent expliquer la formation de ce composé.

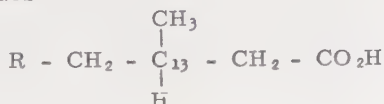


D'autre part, l'oxydation du sclaréol 3 conduit à la γ lactone 37 épimérisable (36) : la tension du cycle γ lactone s'explique par la configuration trans qui implique l'orientation α de l'hydroxyle en 8 dans le sclaréol.

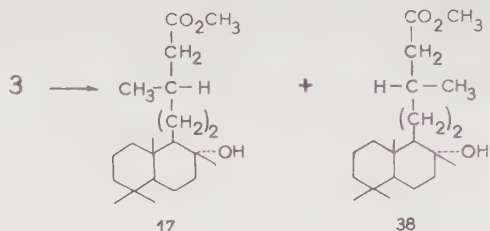


Configuration du carbone 13.

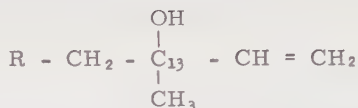
1/ β -méthyl acides



La synthèse de l'acide labdanolique 17 et de son diastéréoisomère 38 à partir du sclaréol 3 (35), nous a permis d'attribuer au carbone 13 de l'acide, (ainsi qu'au carbone 13 des acides cativique 14a, 6 céto cativique 14b et pini-folique 19) la configuration absolue L. Cette conclusion a été confirmée par BARLTROP (37) qui attribue à ce centre asymétrique la même configuration (R dans la nomenclature de KAHN INGOLD et PRELOG (42)).

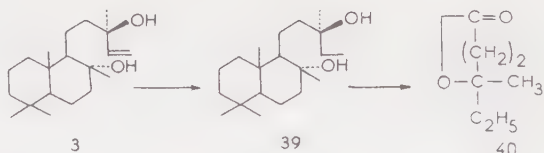


2/ Alcool allylique tertiaire



La dégradation du dihydrosclaréol 39 fournit la δ méthyl δ caproyl-lactone 40 (38) de configuration absolue S (39) qui est donc celle du carbone asymétrique 13 du dihydrosclaréol.

Remarquons que le système de nomenclature employé, en raison de la présence d'une double liaison en α du centre asymétrique, conduit à attribuer la configuration R au carbone en 13 du sclaréol 3 (ainsi que du manool 4 et du torulosol 12).

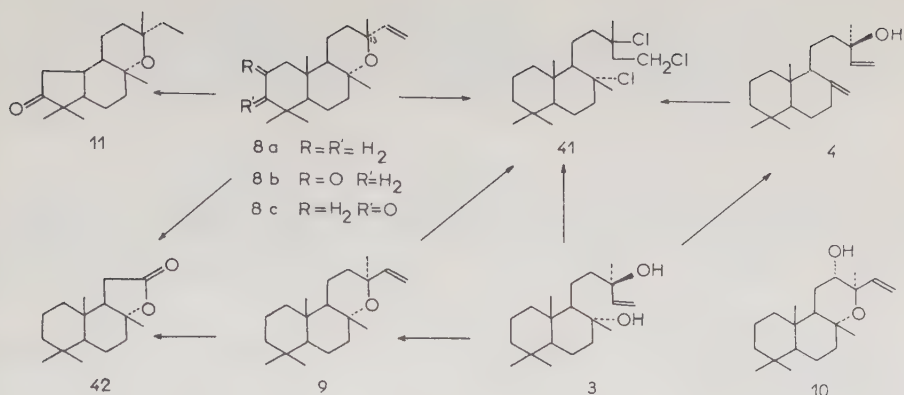


Oxydes de manoyle

Le trichlorure 41 a été obtenu à partir de l'oxyde de manoyle 8a de l'époxysde de manoyle 9, du sclaréol 3 et du manool 4 (40).

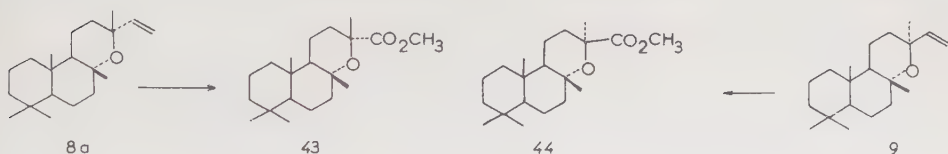
De même à partir de ces trois composés la γ lactone 42 a pu être préparée (36, 41).

L'obtention de ces deux dérivés établit la liaison entre les oxydes de manoyle 8 et 9 et le sclaréol 3 et définit la jonction des cycles A, B et C comme étant 5 α trans-anti-trans.



Les deux oxydes de manoyle isomères 8a et 9 diffèrent uniquement par la configuration du carbone 13.

La comparaison des vitesses de saponification des nor esters 43 et 44 correspondant à ces oxydes a permis d'attribuer la configuration 13 α à la chaîne vinylique de l'oxyde de manoyle 8a et la configuration 13 β à celle de l'épioxycide de manoyle 9 (5).

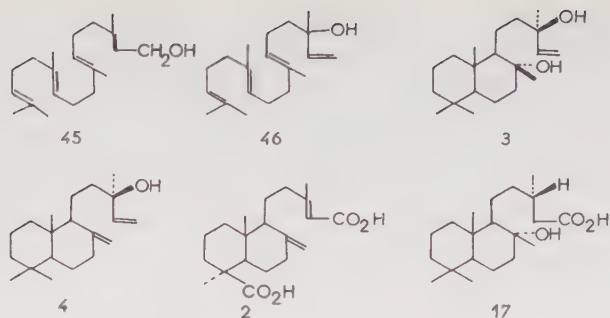


TRANSFORMATION DES DITERPENES BICYCLIQUES EN DITERPENES TRICYCLIQUES -

L'étude de la cyclisation des terpènes aliphatiques ou déjà partiellement cyclisés a conduit à des hypothèses de synthèse des terpènes polycycliques et des stérols et a entraîné de nombreuses études biogénétiques (43, 44).

En ce qui concerne les diterpènes polycycliques l'hypothèse de leur formation à partir de précurseurs aliphatiques tels que le géranyl-géraniol 45, le géranyl-linalool 46 a été retenue (45, 46).

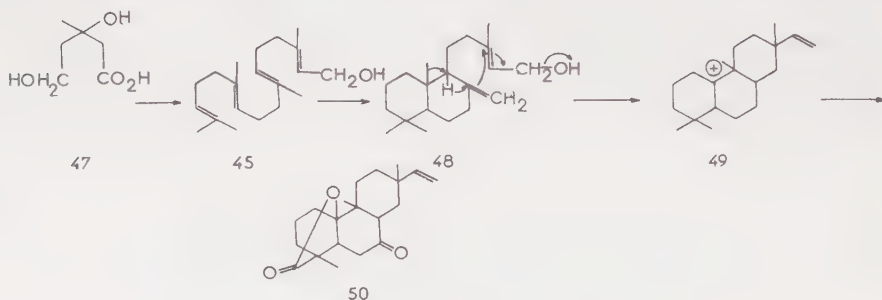
Le manool 3, ainsi que le groupe des terpènes bicyclics tels que l'acide agathique 2, le sclaréol 4 et l'acide labdanolique 17 proviendraient de la cyclisation partielle de ces deux composés.



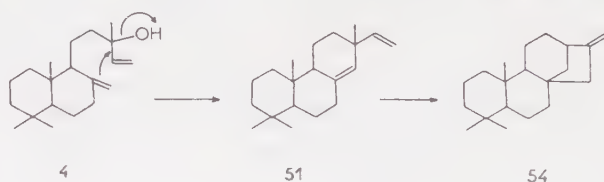
Parmi ces diterpènes bicycliques ceux dont la molécule comporte deux doubles liaisons (réelles ou potentielles : alcool, acétate) en 1 - 5 (manool 4, sclaréol 3, acide agathique 2) sont susceptibles de se cycliser à nouveau et de se transformer en un composé possédant un cycle supplémentaire.

Les travaux de BRITT et d'ARIGONI (47) concernant la biosynthèse de la rosénonolactone 50 illustrent cette suite de transformations qui implique le manool comme intermédiaire. Ces auteurs utilisent comme substance de départ de l'acide 2¹⁴ C mévalonique 47 qui par condensation donnerait le géranyl-géraniol 45.

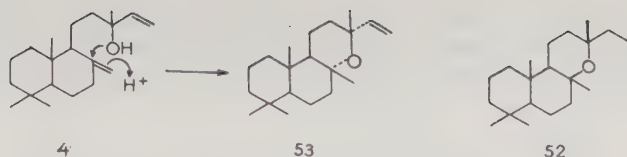
Une première cyclisation conduit à l'alcool 48 (isomère allylique du manool 4) qui, se cyclisant à nouveau avec réaction de transposition, fournit le composé 49, lequel possède le squelette carboné de la rosénonolactone 50.



Par un raisonnement similaire on peut admettre que c'est la cyclisation du manool qui conduit aux composés possédant le squelette du pimarane 51.



Notons que le manool peut être à l'origine des composés du type 52 possédant dans leur molécule un hétérocycle oxygéné tel que l'oxyde de manoylé 53.

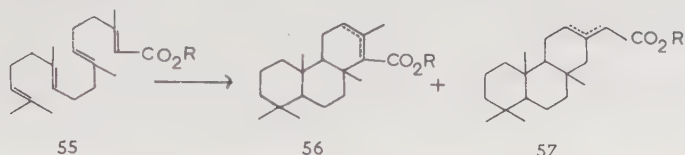


Les composés du type pimarique, selon un mécanisme proposé par WENKERT, se réarrangeraient en donnant des dérivés tétracycliques tels que le phyllocladène 54 (48) dont le squelette carboné se retrouve dans le groupe des alcaloïdes diterpéniques (49).

Malgré le rôle attribué au manool dans la biogénèse des dérivés du pimarine cette transformation n'avait pas été jusqu'ici réalisée in vitro.

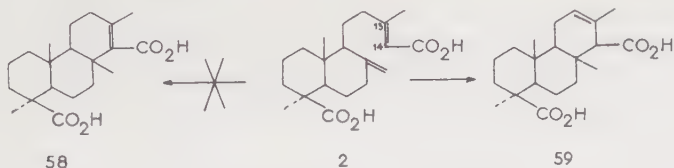
On dispose dans l'étude de la cyclisation de l'acide géranylgéranique 55 et de l'acide agathique 2 de faits expérimentaux plus précis.

SCHINZ et ses collaborateurs ont montré que l'acide géranylgéranique en milieu acide est transformé en acides du type cyclogéranique 56 et du type allocyclogéranique 57 (50).



La transformation de l'acide farnésyl-acétique en ambréfnolide illustre également ce processus de cyclisation (58).

L'acide agathique 2 traité par l'acide formique conduit à un mélange de dérivés tricycliques parmi lesquels l'acide isogathique, auquel RUZICKA a attribué la structure 58 (51) dont nous reparlerons plus loin.

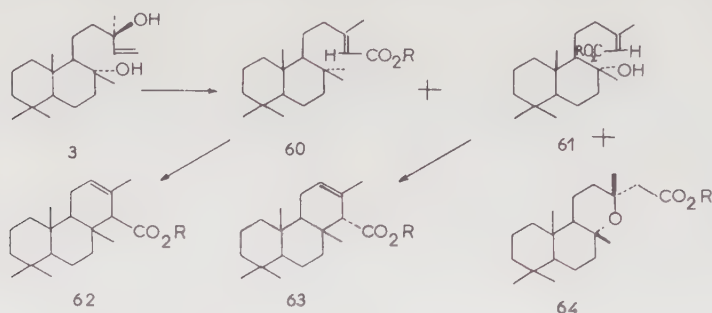


La structure de l'acide agathique 2 a été établie par RUZICKA et ses élèves (2a) : la jonction des cycles A et B est trans et la configuration absolue est 5 α , 10 β la chaîne latérale est 9 β (11).

A la suite de ces travaux il restait à déterminer l'isomérisie géométrique de la double liaison de la chaîne latérale de l'acide agathique et le mode de jonction des cycles B et C de l'acide isogathique.

Nous nous sommes attachés à l'étude de la stéréochimie de la double liaison 13-14 de l'acide agathique 2 et celle de son produit de cyclisation : l'acide isoagathique 59. Parallèlement nous avons entrepris une étude comparative des esters labdénoliques 60 et 61 en vue de déterminer l'isomérisie géométrique de la même double liaison 13-14 ainsi que la stéréochimie de leurs produits de cyclisation 62 et 63.

Un travail antérieur nous avait déjà conduit à préparer les esters labdénoliques 60 et 61 ainsi que l'ester oxyde 64 à partir du sclaréol 3 (35). Nous avons maintenant élucidé la stéréochimie de cet ester oxyde.



On admet le plus souvent (43, 45, 48) que les diterpènes tricycliques se forment à partir d'un précurseur bicyclique. C'est pourquoi il a paru intéressant d'étudier la stéréochimie de la cyclisation acidocatalysée de composés de ce type, tels que le manool, le sclaréol et l'acide agathique.

Pour des raisons de commodité, nous consacrerons la première partie de notre exposé à l'étude de l'acide agathique, la seconde aux dérivés du sclaréol et la troisième à l'étude de la cyclisation du manool.

TECHNIQUES UTILISÉES

METHODES DE SEPARATION -

Chromatographie

La chromatographie par adsorption sur colonne d'alumine ou de trisilicate de magnésium (52) nous a permis de purifier nos produits et de les obtenir à l'état cristallisé. Les méthodes que nous avons employées ont été décrites dans de nombreux ouvrages (53).

L'emploi des adsorbants précédemment cités ne permet pas une bonne séparation des hydrocarbures ; nous avons chromatographié ceux-ci sur oxyde de fer préparé selon GLEMSER et COLL. (54).

Distillation

Pour la distillation de petites quantités de substances, nous avons employé un tube à boules.

TECHNIQUES ANALYTIQUES -

Les microdosages de carbone et d'hydrogène ainsi que les microhydrogénation ont été effectués dans les laboratoires de microanalyse de Firmenich (Genève) et du service de microanalyse de l'I.C.S.N. à Gif-sur-Yvette. Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil Kofler qui donne des températures corrigées.

Nous avons mesuré les pouvoirs rotatoires avec un polarimètre de Hilger (raie D de lampe à vapeur de sodium), et avec un polarimètre électronique "Quick polarimètre Roussel-Jouan".

Les spectres ultraviolets ont été mesurés avec un spectrophotomètre JOBIN et YVON.

Les spectres infrarouges ont été mesurés avec un appareil "Perkin-Elmer n° 21".

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués et interprétés pour les dérivés du manool au laboratoire de Physique Nucléaire de la Faculté des Sciences d'Orsay (Directeur Professeur Grivet) par Monsieur P.LASZLO, avec un spectrophotomètre de haute résolution varian V 4300 B opérant à la fréquence de 60 mégacycles.

Les spectres de RMN de tous les autres composés ont été effectués par Madame L. ALAIS sur un appareil Varian A 60.

Les solvants utilisés sont le tétrachlorure de carbone, le deutérochloroforme selon la solubilité du produit étudié. La position des pics a été repérée par rapport à la raie du tétraméthylsilane.

Les déplacements chimiques sont notés en δ et exprimés en p.p.m. (partie par million).

Les spectres de masse ont été mesurés par un appareil Atlas CH₄.

Les mesures de dichroïsme circulaire et de dispersion rotatoire ont été effectuées par Mademoiselle G. HUGEL à la Faculté des Sciences de Strasbourg (Laboratoire du Professeur OURISSON).

Au cours de notre travail nous avons eu recours à diverses techniques physiques d'investigation : dispersion rotatoire, dichroïsme circulaire, spectre de masse et résonance magnétique nucléaire.

Nous avons pu ainsi apprécier les divers avantages attachés à ces méthodes.

Dispersion rotatoire.

L'emploi de la dispersion rotatoire a facilité l'étude de la stéréochimie de nombreuses substances. C'est à Djerassi qu'est dû le développement de cette méthode.

Le pouvoir rotatoire varie en fonction de la longueur d'onde : ce phénomène est connu sous le nom de dispersion rotatoire (55).

En règle générale, le pouvoir rotatoire augmente à mesure que l'on va vers les longueurs d'onde plus courtes. On observe un phénomène différent quand un composé contient un chromophore placé dans le voisinage d'un centre d'asymétrie de la molécule de façon à influencer inégalement l'absorption de la lumière polarisée circulairement droite ou gauche : dans ce cas on observe une brusque variation du pouvoir rotatoire quand la rotation est mesurée dans la région du spectre où la molécule est absorbante. C'est ce qu'on appelle l'effet COTTON.

Le chromophore idéal est le groupement carbonyle car il a un maximum d'absorption dans l'ultraviolet entre 270 et 300 m μ avec une extinction très basse. Quand on introduit un tel chromophore dans une molécule contenant des carbones asymétriques, on observe un effet COTTON dont le signe et l'amplitude dépendent de l'environnement du carbonyle dans cette molécule.

D'autre part, des chromophores placés au voisinage d'un centre d'asymétrie absorbent inégalement la lumière polarisée circulairement droite et gauche. On appelle ce phénomène le dichroïsme circulaire. La mesure du dichroïsme circulaire, actuellement facilement réalisable (56, 57), consiste à déterminer cette différence d'absorption en fonction de la longueur d'onde.

Tous les atomes de la molécule contribuent au pouvoir rotatoire d'une substance donnée (courbe monotone). L'effet COTTON éventuel se superpose à la contribution du squelette, ce qui rend délicate l'interprétation de très faibles effets COTTON.

Par contre, le dichroïsme circulaire n'a de valeur mesurable que dans la région d'absorption, ce qui constitue la différence essentielle entre ces deux méthodes.

Le schéma suivant (figure 1) illustre la différence entre les courbes de dispersion rotatoire et de dichroïsme circulaire d'un même produit.

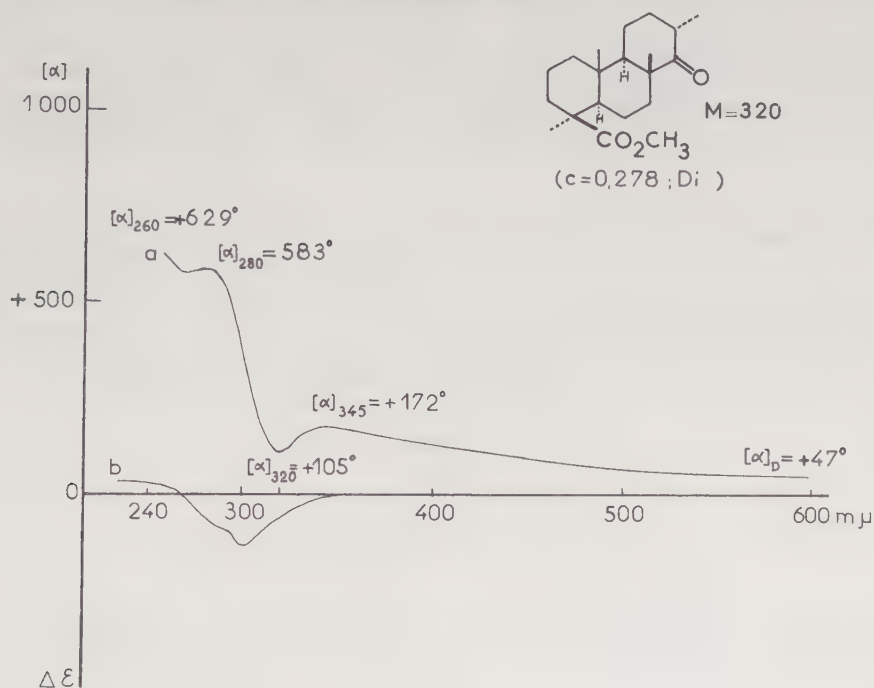


Figure 1 - a) dispersion rotatoire, b) dichroïsme circulaire.

L'amplitude du dichroïsme circulaire est directement fonction de l'amplitude de l'effet COTTON. La mesure du dichroïsme circulaire rend plus directement compte de l'effet COTTON que la mesure des courbes de dispersion rotatoire.

L'application du dichroïsme circulaire est très utile aux déterminations de structures de cétones qui présentent un effet COTTON de faible amplitude.

Une règle simple - appelée règle d'octant (55, 123), établie sur des considérations théoriques et pratiques, relie le signe et l'amplitude de l'effet COTTON d'une cétone saturée à la disposition dans l'espace des atomes asymétriques autour de la fonction carbonyle d'une cyclohexanone.

Si la configuration absolue d'une cétone est connue, sa conformation peut être déterminée par la règle de l'octant. D'autre part, si la conformation de la substance est établie, on peut lui assigner une configuration absolue correcte.

Si la courbe de dispersion rotatoire a l'aspect de la figure 2a l'effet COTTON est dit positif. Il est négatif dans le cas contraire (figure 2b).

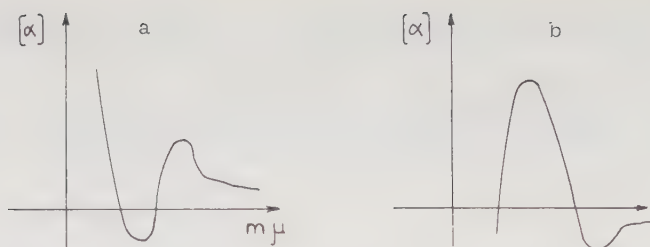


Figure 2 - a) effet COTTON positif, b) effet COTTON négatif.

En tenant pour définition du dichroïsme circulaire la quantité $\Delta\epsilon = \epsilon_g - \epsilon_d$, on trouve que le dichroïsme circulaire a le même signe que l'effet COTTON.

Une cyclohexanone peut être représentée selon la figure 3 dans laquelle l'espace est divisé en 8 octants par trois plans xoy , yoz et xoz .

Une cyclohexanone est vue par un observateur à l'infini sur l'axe ox , vers les x positifs, en projection sur yoz comme un rectangle.

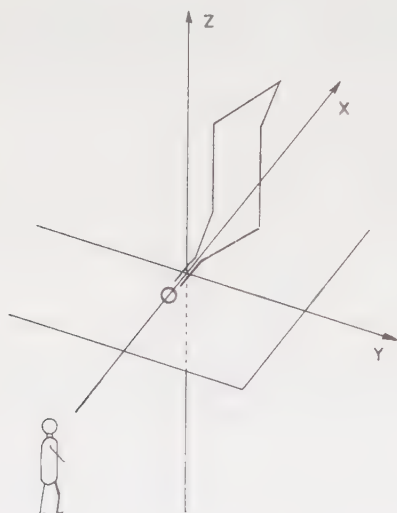


Figure 3 - Projection dans l'espace d'une cyclohexanone.

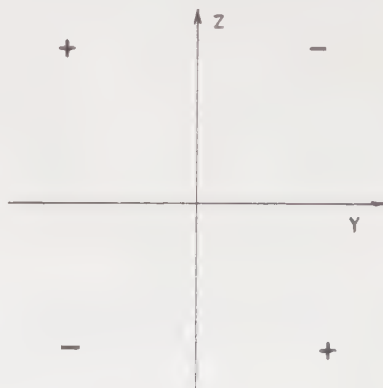


Figure 4 - Diagramme d'octants.

La contribution à l'effet COTTON du carbonyle d'une cyclohexanone, d'un atome de coordonnées x, y, z est du signe du produit $x y z$.

En fait, seuls interviennent les atomes appartenant aux quatre octants situés en arrière du plan yoz ($x > 0$), d'où le diagramme maintenant classique de la figure 4.

Un atome situé dans l'un des plans xoy ou xoz ($z = 0$ ou $y = 0$) n'apporte aucune contribution.

De même les contributions de deux atomes de même nature et symétriques par rapport à ces deux plans s'annulent.

Par exemple, dans la 5 α cholestanone-3 les contributions des atomes 2, 4, 10, 9, 13 et 17 sont nulles, étant dans l'un des plans de symétrie. Les contributions des atomes 1 et 5, 8 et 11, 14 et 12 s'annulent par raison de symétrie. Seules subsistent les contributions des atomes 6, 7, 15 et 16. Tous ces atomes sont dans un octant positif. On doit s'attendre à observer un effet COTTON et un dichroïsme circulaire positif : c'est bien ce qui a lieu (figure 5).

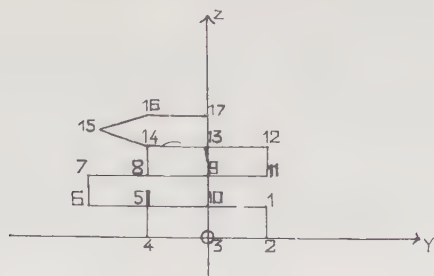


Figure 5 - Effet COTTON positif.

L'importance de la contribution d'un atome diminue avec sa distance du carbonyle selon une loi complexe. Un essai d'interprétation empirique a été tenté récemment (59).

Spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse permet de déterminer le poids moléculaire d'un composé et fournit de nombreuses indications sur son squelette carboné et ses groupements fonctionnels.

L'allure du spectre rend compte du degré de pureté de la substance à étudier.

Une substance à l'état de vapeur bombardée par des électrons donne naissance à des ions positifs et des radicaux ; seuls les ions positifs sont enregistrés par l'appareil.

On reconnaît généralement l'ion positif M^+ correspondant à la masse moléculaire du produit. Cet ion, sous l'effet des électrons, subit un certain nombre de clivages. La masse des fragments obtenus (ou plus exactement le rapport de la masse à la charge m/e) est donnée par les pics du spectre.

L'étude des spectres de masse s'est faite en plusieurs temps. Tout d'abord on s'est borné à une simple comparaison de spectres de substances voisines. De cette comparaison on déduisait que tel ou tel pic appartenait à telle ou telle partie de la molécule.

Par la suite on a recherché le mécanisme de cette fragmentation, le mécanisme de chaque rupture. C'est BIEMANN qui a le premier donné une vue d'ensemble de celle-ci (60). La fragmentation est avant tout conditionnée par des considérations énergétiques.

- Energie nécessaire à rompre une liaison.
- Stabilisation du fragment positif et de la charge positive en particulier.
- Stabilisation du radical.

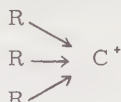
En fait, on peut classer les ruptures en deux grands types : rupture simple et rupture avec réarrangement d'hydrogène.

I - Rupture simple.

Dans le cas de la rupture simple la charge peut être stabilisée soit par effet inductif, soit par effet mésomère.

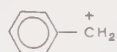
a) - *Effet inductif.*

Dans une chaîne carbonée la rupture s'effectuera au voisinage du carbone le plus substitué, les radicaux stabilisant la charge positive du carbone



b) - *Effet mésomère.*

- Par effet des électrons π d'une double liaison ou d'un noyau aromatique, on obtient une rupture allylique ou benzylique



- Par l'effet du doublet libre d'un hétéroatome. Dans ce cas la rupture s'effectue en α d'un hétéroatome tels que O, N, S.



- Parfois deux liaisons semblent se rompre simultanément suivant le schéma,

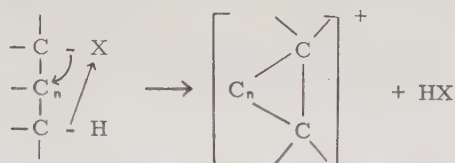


c'est une réaction "Retro Diels Alder".

II - Ruptures avec réarrangement d'hydrogène.

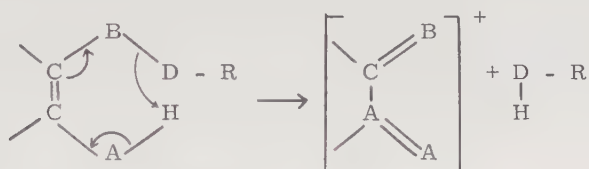
Les réactions avec réarrangement d'hydrogène peuvent être classées dans trois types de rupture.

a) - Elimination : où X = OH, NH₂, SH ou O - $\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{CO}}}$

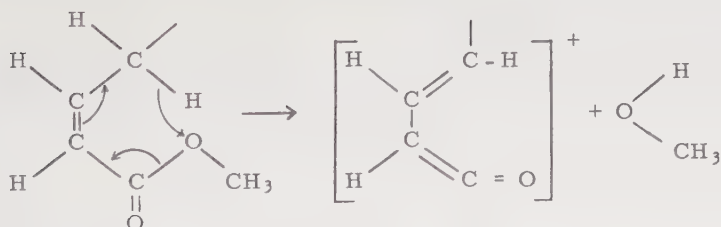


C'est probablement ce type de mécanisme qui provoque le départ d'eau dans les alcools.

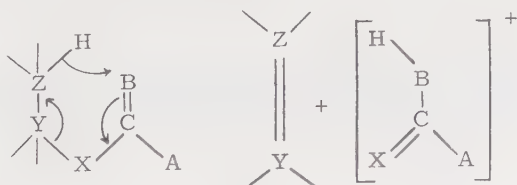
b) - Transfert électronique circulaire induit par une double liaison carbone-carbone.



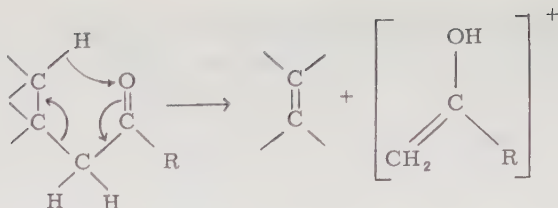
Ce mécanisme intervient dans la rupture d'esters αβ éthyléniques.



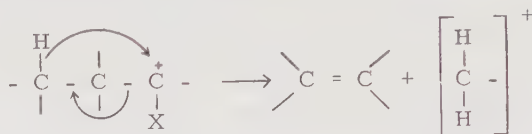
- Ou transfert électronique circulaire induit par une double liaison carbone-hétéroatome.



Ce mécanisme intervient dans la rupture d'esters d'acide gras.

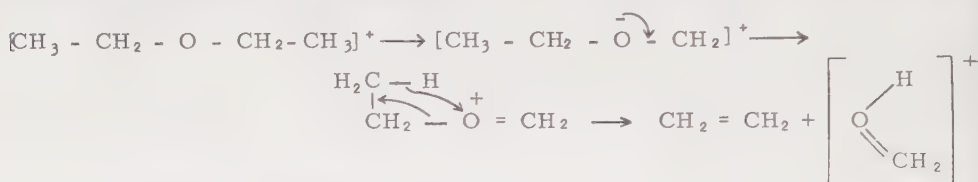


c) - Transfert d'un hydrogène sur un centre positif stabilisé par un hétéroatome : X = O, N, S.



ou transfert d'un hydrogène sur un centre positif formé par une liaison π carbone-hétéroatome.

Ce type de rupture s'observe généralement dans les spectres d'éthers, d'amines substituées et de thioéthers.



Résonance magnétique nucléaire.

La résonance magnétique nucléaire est une technique spectroscopique de même nature que la spectrophotographie ultra-violette ou infrarouge (61). Les radiations utilisées sont des radiations électromagnétiques de grandes longueurs d'onde : 50 cm. environ. Cette méthode fait intervenir les propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène d'une molécule.

Les noyaux d'hydrogène possédant un moment magnétique μ sont soumis à la double influence d'un champ constant H_0 - appelé champ directeur car il dispose le moment magnétique d'un noyau d'hydrogène ou proton suivant deux directions différentes par rapport à H_0 , correspondant à deux niveaux d'énergie distincts - et d'un champ de radiofréquence H_1 qui a pour rôle de fournir aux noyaux la quantité d'énergie nécessaire qui leur permet de passer du niveau énergétique le plus bas à un niveau plus élevé.

Dans une molécule organique, les noyaux d'hydrogène qui ont des environnements électroniques différents se trouvent alors placés dans des champs magnétiques différents, du fait du diamagnétisme créé par les électrons qui les entourent et ils résonnent à des valeurs de champ H_0 différentes.

Un spectre de résonance magnétique sera constitué par un certain nombre de pics de résonance. Le repérage de ces pics se fait par rapport à l'un d'eux pris arbitrairement comme zéro (raie des méthyles du tétraméthylsilane).

Le déplacement chimique Δ d'un hydrogène, exprimé en cycles par seconde (c.p.s.) est la mesure de l'intervalle entre le zéro et la raie de résonance de cet hydrogène.

Afin d'avoir un nombre indépendant de l'appareil on divise le déplacement chimique mesuré directement sur l'appareil par la fréquence ν_0 de l'appareil et on multiplie par 10^6 .

$$\delta = \frac{\Delta}{\nu_0} \times 10^6$$

Pour cette raison δ s'exprime en parties par million (p. p. m.), bien qu'en réalité ce soit un nombre sans dimensions. On utilise parfois la grandeur $\tau = 10 - \delta$.

Facteurs dont dépend la constante d'écran.

1/ *Densité électronique.*

Le champ diamagnétique des électrons est proportionnel à la densité de ceux-ci. La constante d'écran d'un noyau entouré d'une forte densité d'électrons sera donc la plus grande. Comme la densité électronique dépend de l'électronégativité des groupements auxquels sont liés les noyaux d'hydrogène, un proton lié à un groupement fortement électronégatif résonnera à une valeur du champ plus faible qu'un proton lié à un groupement moins électro-négatif.

2/ *Anisotropie magnétique.*

La diminution de la densité électronique autour des noyaux est insuffisante pour expliquer certains déplacements chimiques anormaux. Un autre effet intervient auxquels on donne le nom d'anisotropie magnétique.

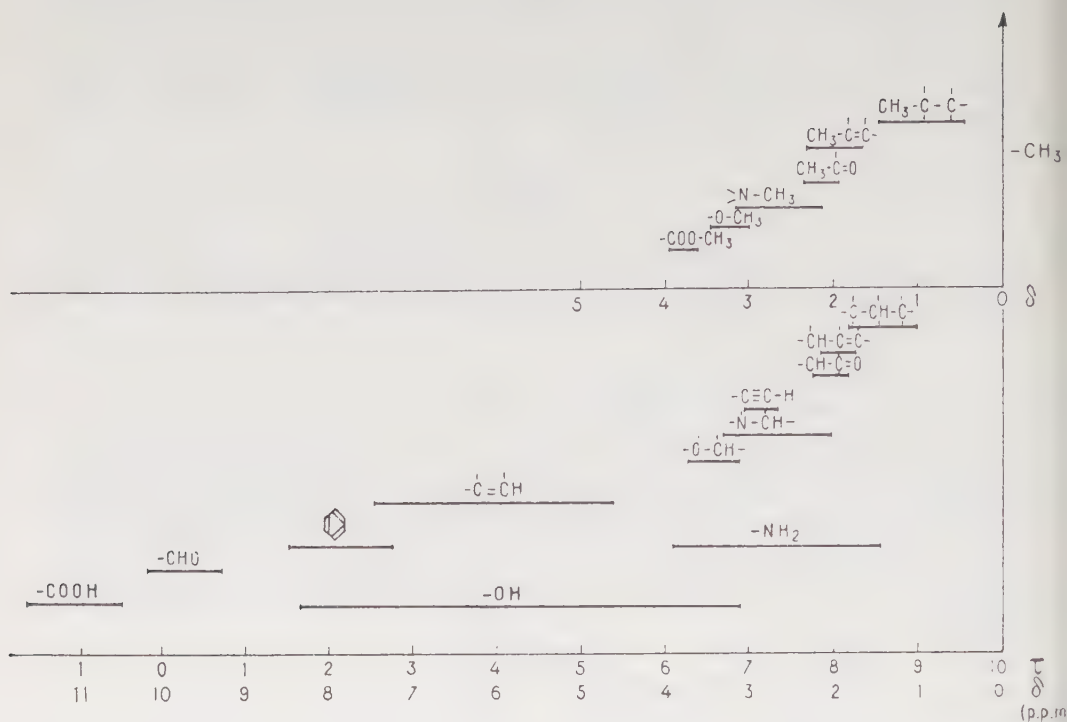
Les électrons π d'un carbonyle, d'une double liaison, d'un noyau aromatique etc., placés dans un champ magnétique H_0 créent des champs magnétiques anisotropes. Les champs magnétiques de tels groupements ont une influence sur la constante d'écran d'un proton même assez éloigné de ces groupements.

Dans le cas d'une liaison $>C = O$ un proton qui se trouve dans le plan du carbonyle résonnera à une valeur du champ plus faible que le proton qui se trouve au-dessus de ce plan.

Des résultats qualitativement analogues ont été trouvés pour une double liaison $>C = C<$. Compte tenu de ces effets, il est possible d'interpréter les déplacements chimiques des différents types de protons rassemblés dans le tableau I.

D'autre part, l'intégration des pics de résonance d'un spectre permet un décompte assez précis du nombre des protons dans chaque région du spectre et constitue un moyen de connaître le nombre total d'hydrogènes dans une molécule.

TABLEAU I



Couplage spin - spin

Un spectre de R.M.N. présente une structure fine provenant de l'interaction entre les noyaux (couplage spin - spin) : soit un atome d'hydrogène I porté par un atome de carbone ; si le carbone voisin porte un hydrogène II le champ H_0 perçu par I variera suivant l'orientation du moment magnétique μ_{II} de II ; la résonance de I s'obtiendra pour deux valeurs du champ magnétique et on observera un doublet pour le proton I.

En règle générale, un atome d'hydrogène voisin de n atomes d'hydrogène, donnera $(n + 1)$ raies de résonance.

Le nombre de raies (ou l'allure du pic de résonance) permet donc de connaître le nombre d'hydrogènes voisins d'un atome d'hydrogène donné. L'écart entre les raies est appelé constante de couplage J . Le couplage peut se transmettre à travers plusieurs liaisons - mais en général avec une intensité diminuée - et dépend de la nature des liaisons (simple ou multiple) et des angles qu'elles font entre elles.

Pour deux hydrogènes A et B situés sur des carbones voisins la constante de couplage sera fonction de l'angle Φ de ces hydrogènes dans la projection de Newman (figure 6).

Par exemple, pour un angle $\Phi = 60^\circ$ (gauche) la constante de couplage J_{AB} sera très faible (2 c.p.s. environ).

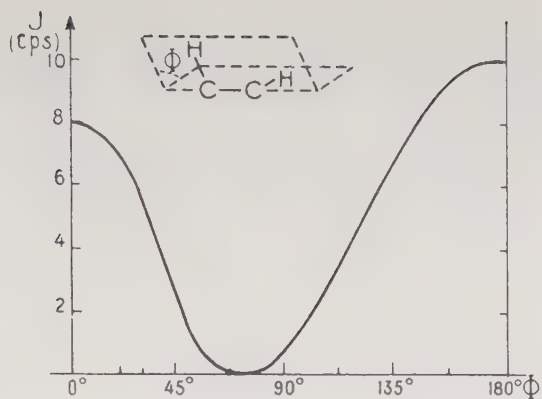


Figure 6 - Courbe de Karplus

La connaissance de J permet d'avoir des renseignements sur la position dans l'espace de protons : isomérisie cis trans en série éthylénique, configuration axiale ou équatoriale des substituants du cyclohexane et déformations de cycles.

Lorsque les déplacements chimiques et les constantes de couplages sont de même ordre de grandeur le spectre donné par ces protons est plus complexe et leur connaissance exacte ne peut être obtenue que par des calculs.

EXPOSÉ DE NOS TRAVAUX

PARTIE THÉORIQUE

PREMIÈRE PARTIE

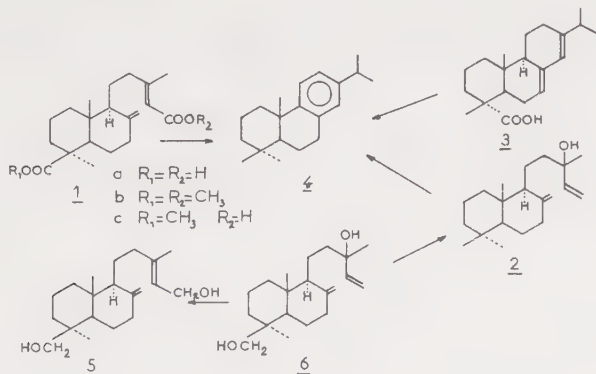
STÉRÉOCHIMIE DE L'ACIDE AGATHIQUE ET DE SES DÉRIVÉS

La structure de l'acide agathique 1a, un diacide diterpénique extrait du Copal Kauri provenant d'*Agathis australis* ou du Copal Manille provenant d'*Agathis alba* (Araucariacées) (18), a été établie par RUZICKA et ses élèves (2a) qui ont en outre précisé divers points de stéréochimie.

La jonction trans des cycles A et B résulte d'une corrélation entre l'acide agathique et le manool 2 ou l'acide abiétique 3 par l'intermédiaire de l'abiétatriène 4 (69). Ceci indique en outre la configuration absolue de 1a puisque celle du manool est connue (63).

Récemment (17), la configuration 9 β de la chaîne latérale a été démontrée : l'acide agathique 1a peut être réduit en agathadiol 5 ; ce diol est identique à celui qui provient du réarrangement allylique du torulosol 6.

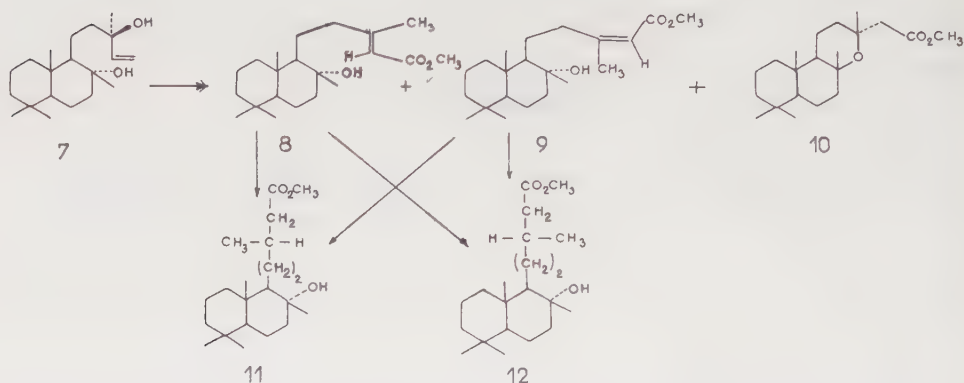
Enfin, le torulosol a été réduit en manool 2 par l'intermédiaire de l'aldéhyde correspondant.



Il restait donc à déterminer l'isomérisie géométrique de la double liaison de la chaîne latérale.

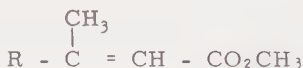
Nous avons pensé résoudre la question par l'étude comparative de substances analogues présentant dans leur chaîne latérale une double liaison du même type.

A partir du sclaréol 7, par une transposition allylique oxydative suivie d'estérification, nous avons préparé les trois esters isomères 8, 9 et 10 (35).



L'hydrogénation de chacun des deux esters α, β insaturés conduit au même mélange de diastéréoisomères : le labdanolate de méthyle 11 et le 13-épi labdanolate de méthyle 12.

Les esters de départ sont donc des stéréoisomères cis et trans. La double liaison de la chaîne latérale des composés 8 et 9 ainsi que celle de l'acide agathique est du type



L'étude stéréochimique de cette double liaison a permis d'attribuer la configuration :

cis pour le méthyle et le carboxyle dans l'acide agathique 1a.

cis pour le méthyle et le carboxyle dans le labdénolate de méthyle(*) 8.

trans pour le méthyle et le carboxyle dans le labdénolate de méthyle 9 (64).

(*) Nous appellerons par la suite les acides labdène-13, ol-8 α , oïque-15, acides labdénoliques.

La connaissance de la configuration stérique de cette double liaison nous a permis de préciser la structure de certains produits de la cyclisation acido - catalysée de l'acide agathique antérieurement obtenus par RUZICKA (51), et des acides labdénoliques.

Nous avons également élucidé la configuration du cycle C de l'ester oxyde 10 obtenu lors de la transformation du sclaréol. Ce composé est l'oxyde-8 α , 13 labdanoate-15 de méthyle.

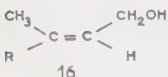
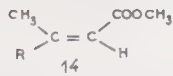
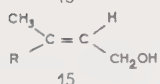
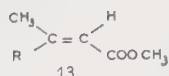
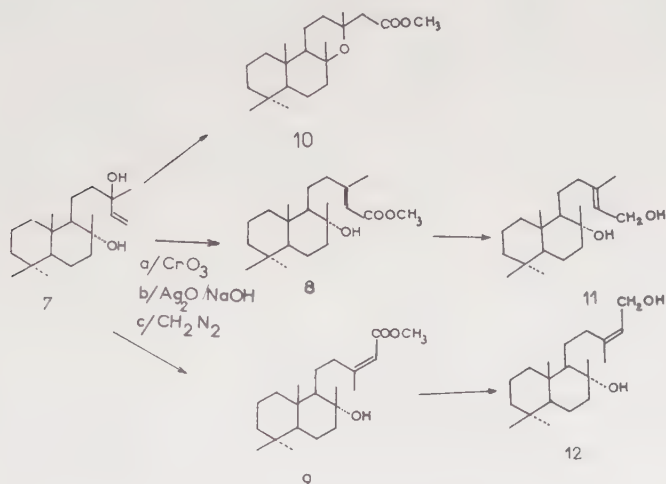
I - Acide agathique 1a et acides labdénoliques 8 et 9.

L'oxydation chromique du sclaréol 7 en milieu acide conduit à un mélange d'aldéhydes que l'on transforme par l'action successive de l'oxyde d'argent en milieu alcalin et du diazométhane, en un mélange de trois esters isomères, séparables par chromatographie.

1/ Un ester oxyde F : 111° auquel nous avons attribué la structure 10. L'étude de ce composé est décrite p. 59.

2/ Deux esters α , β éthyléniques hydroxylés F : 99 - 101° et F : 132 - 134° 8 et 9 ou vice versa (isomères méthyl-13 hydrogène-14 cis ou trans).

La comparaison des spectres de R.M.N. de ces deux esters permet d'attribuer la structure méthyle-hydrogène trans à l'ester F : 99 - 101° et la structure méthyle-hydrogène cis à l'ester F : 132 - 134°.



En effet, selon JACKMAN (65, 66) le groupe méthyle en β du carbonyle d'un ester méthylique α , β éthylénique du type 13 ou 14 résonne à un champ plus élevé quand le méthyle et le carbonyle sont en position trans par rapport à la double liaison (donc méthyle-hydrogène cis) probablement en raison de l'anisotropie magnétique du carbonyle (tableau I).

Tableau I		
	δ (CH_3 en 13)	<u>Litt.</u>
Ester F : 99-101°	2,15	
Ester F : 132-134°	1,90	
Agathate de méthyle	2,12	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{H} \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \text{C} = \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \quad \text{COOCH}_3 \end{array}$	1,88	68
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{COOCH}_3 \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \text{C} = \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array}$	2,14	68
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{COOCH}_3 \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \text{C} = \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{A} \quad \quad \text{H} \end{array}$	2,20	68
Mycelianamide	2,20	69
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{COOCH}_3 \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \text{C} = \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{A} \quad \quad \text{H} \end{array}$	2,11 - 2,29	65
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{H} \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \text{C} = \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{A} \quad \quad \text{COOCH}_3 \end{array}$	1,73 - 2,00	65

Pour la structure méthyle/ester trans (donc méthyle/hydrogène cis), on trouve en δ (67) les limites assez restreintes : $1,73 < \delta < 2,00$. Par contre, pour la structure $\text{CH}_3/\text{COOCH}_3$ cis (donc méthyle/hydrogène trans) on a : $2,11 < \delta < 2,29$ (65).

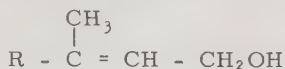
Ceci a été confirmé par FRASER (68). BIRCH détermine de cette manière la stéréochimie de la chaîne latérale de la mycélianamide (69). Or, le méthyle porté par la double liaison et se trouvant en β du carbonyle résonne à $\delta = 2,15$ p.p.m. pour l'ester F : 99 - 101°, à $\delta = 2,12$ p.p.m. pour l'ester agathique, et à $\delta = 1,90$ p.p.m. pour l'ester F : 132 - 134°.

L'acide agathique et l'ester F : 89 - 101° ont donc la structure méthyle-hydrogène trans.

L'ester F : 132 - 143° a la structure méthyle-hydrogène cis.

II - Agathadiol 5 et alcools labdénolique 11 et 12.

L'examen du spectre de R.M.N. des alcools obtenus par réduction des esters précédents, à l'aide de l'hydruure de lithium-aluminium, confirme ces résultats. L'ester 8 donne un diol 11 $F = 128^\circ$; dans les mêmes conditions, l'ester 9 fournit un diol huileux 12 $E_{b_{0,05}} = 170^\circ$. L'agathate de méthyle est réduit avec un excès d'hydruure dans l'éther à la température ordinaire en un diol 5 $F = 105^\circ$ (17, 64). BATES et GALE (70) ont examiné les spectres de R.M.N. de quelques alcools stéréoisomères du type :



Bien que la méthode soit d'une mise en oeuvre plus délicate que celle de JACKMAN, en raison du faible effet observable du groupe CH_2OH sur le pic du méthyle, elle est applicable si l'on dispose des deux stéréoisomères.

Les résultats obtenus pour les alcools 11 et 12 concordent bien avec ceux obtenus précédemment sur les esters (tableau II).

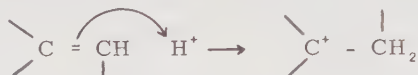
Tableau II		
	δ (CH_3 en 13)	Litt.
Ester F : $99-101^\circ \longrightarrow$ diol F : 129°	1,68	
Ester F : $132-134^\circ \longrightarrow$ diol huileux	1,75	
Agathadiol	1,66	
Géraniol	1,65	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{A} - \text{C} = \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_2\text{OH} \\ \searrow \text{H} \end{array} \end{array}$	1,65	70
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{A} - \text{C} = \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \end{array}$	1,73	70
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	1,67	70
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array}$	1,74	70

Notons que les terpènes naturels possédant la chaîne $R - \overset{\overset{\text{CH}_3}{|}}{\text{C}} = \text{CH} - \text{CH}_2\text{OH}$ (géraniol, farnésol, phytol, vitamine A) ont la stéréochimie méthyle/hydrogène trans, à l'exception du nérol qui est cis (70, 71). Ceci traduit vraisemblablement une très nette stéréospécificité du cours de la biosynthèse.

CYCLISATION DE L'AGATHATE DE MÉTHYLE ET DES LABDÉNOLATES DE MÉTHYLE CIS ET TRANS

Les nombreux travaux concernant la cyclisation des diènes 1 - 5 en série terpénique ont permis de préciser dans certains cas le mécanisme de cette réaction.

Les théories actuelles font état de la formation d'un ion intermédiaire, en l'occurrence un ion carbonium obtenu par l'action d'agents fortement électrophiles (acide fort, acide de Lewis) sur les électrons π d'une double liaison selon le schéma suivant (72, 73).



Une réaction d'addition entre l'ion carbonium intermédiairement formé et une double liaison appartenant à la même molécule conduit à la formation d'un ion cyclique qui se transforme en un composé stable soit par élimination d'un proton soit par fixation d'un anion.

La cyclisation du géraniolène 17 (74) illustre les différentes étapes de la réaction :



La nature des substituants portés par une double liaison oriente le sens de la polarisation de celle-ci et détermine son aptitude à capter un proton pour donner naissance à un ion (75).

C'est ainsi que la présence de substituants donneurs d'électrons tels que le groupement CH_3 , augmente la basicité de la double liaison, et par conséquent favorise la capture d'un proton.

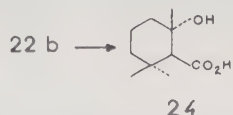
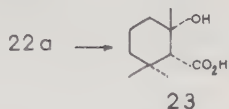
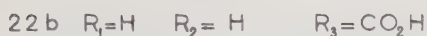
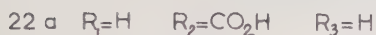
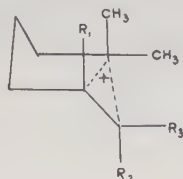
Au contraire, la présence de substituants attracteurs d'électrons, tels que carbonyle ou carboxyle, diminue la basicité de la double liaison donc défavorise la fixation de réactifs électrophiles.

Par exemple, l'acide gérannique 18 soumis à l'action de l'acide formique, fournira l'ion 19 plutôt que l'ion 20 d'où sa transformation en acides cyclogéraniques 21.

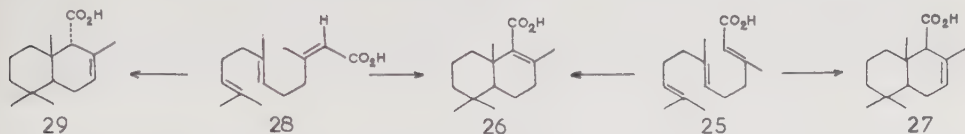


Dans le cas de la cyclisation des acides cis et trans apogéraniques 22a et 22b les travaux de GAMBONI, SCHINZ et ESCHENMOSER (76) ont montré que la conformation favorable à la cyclisation est la conformation chaise. La réaction se ferait par l'intermédiaire d'un ion ponté.

D'autre part, la double liaison conjuguée entre en réaction dans sa forme originale, ce qui détermine la configuration du carboxyle dans le produit cyclisé : celle dont la configuration méthyle-hydrogène est *cis* conduit à un composé cyclique avec le carboxyle axial 23, tandis que la configuration méthyle-hydrogène *trans* donne naissance à un isomère avec le carboxyle équatorial 24 (77).



Ainsi la cyclisation des acides farnésiques isomères 25 et 28 conduit, à côté de l'acide β bicyclofarnésique 26 à l'acide α -bicyclofarnésique 27 qui possède un carboxyle équatorial lorsqu'on part de l'acide farnésique 25 (méthyle-hydrogène *trans*) et à l'acide α -bicyclofarnésique 29 qui possède un carboxyle axial lorsqu'on part de l'acide farnésique 28 (méthyle-hydrogène *cis*) (78).



L'application de ces quelques observations à la cyclisation d'un ester ou d'un acide α,β insaturé permet de prévoir la conformation du carboxyle.

On peut imaginer pour la formation de l'isogagthate de méthyle 30a ou de l'ester 30b deux états de transition A et B schématisés figure 1.

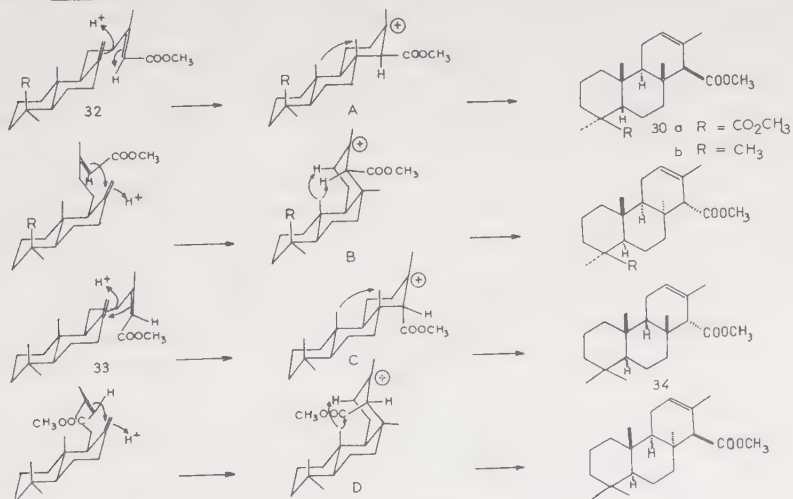
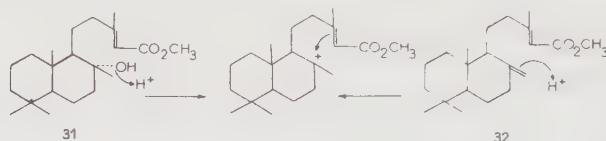


Figure 1 - Schéma des états de transition.

Comme les deux esters de départ ont la structure méthyle hydrogène trans le groupe CO_2CH_3 en 14 des produits de cyclisation est nécessairement quasi équatorial, quelle que soit la stéréochimie du méthyle en 8 et par conséquent la jonction des cycles B et C. Par ailleurs, l'état de transition A, conduisant à la structure 8β méthyle est énergétiquement plus favorisé que l'état de transition B qui fournirait la structure 8α méthyle ; il apparaît en A une seule interaction méthyle - méthyle 1 - 3 alors qu'en B deux interactions du même type se manifestent entre le méthyle en 10 et le proton quasi axial en 12 et en 14. On peut donc s'attendre à ce que les composés de cyclisation aient la structure 8β méthyle.

La cyclisation du labdénolate de méthyle 31 donnant les mêmes résultats que celle du labdadiénate de méthyle 32, on peut penser que l'ion formé initialement à partir de ces deux produits est le même.



De même la cyclisation de l'ester 33 (méthyle-hydrogène cis) peut s'effectuer par l'intermédiaire des deux états de transition C et D conduisant respectivement aux composés 8β ou 8α méthyle : dans chacun des cas le groupement 14 carboxylique possède la conformation pseudoaxiale quelle que soit la stéréochimie du méthyle en 8. Dans ce cas également l'un des états de transition paraît énergétiquement plus favorisé. L'état de transition C présente une seule interaction méthyle-méthyle 1 - 3, alors qu'en D on observe deux interactions du même type entre le méthyle en 10 avec le proton quasi axial en 12 et plus particulièrement avec le groupe carbométhoxy en 14. Si l'ester tricyclique est formé à partir de l'état de transition C il aura une configuration 8β méthyle 34.

Etant donné que la géométrie exacte de ces états de transition n'est pas connue ces raisonnements constituent tout au plus une présomption.

Afin de déterminer la configuration des composés de cyclisation nous avons surtout étudié la structure de l'isoagathate de méthyle, produit de cyclisation de l'agathate de méthyle, car nous disposions de quantités plus importantes de cette substance.

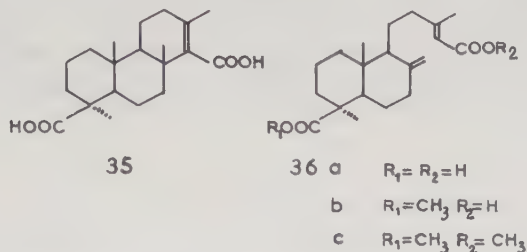
La dégradation de l'isoagathate de méthyle a donc été entreprise en vue d'obtenir des cétones dont la dispersion rotatoire ou le dichroïsme circulaire pourrait permettre d'établir la stéréochimie.

D'autre part, l'examen des spectres de R.M.N. de ces composés s'est avéré suffisant pour démontrer la configuration 8β méthyle de l'acide isoagathique. Ces deux méthodes vont être successivement exposées.

I - Acide isoagathique de RUZICKA.

Lorsque l'acide agathique 36a est traité par l'acide formique, il est transformé en son isomère tricyclique, l'acide isoagathique auquel RUZICKA avait attribué la structure 35 (51).

Nous avons pu obtenir plus facilement l'isoagathate de méthyle par cyclisation de l'agathate de méthyle 36c dans l'acide formique. Le mélange complexe d'esters est ensuite traité par la potasse à 5 % : l'insaponifiable, soit environ 50 %, est l'isoagathate de méthyle presque pur(*).



Cette méthode évite les laborieuses recristallisations indiquées par RUZICKA et fournit un produit ayant les mêmes constantes physiques que celui obtenu par estérification de l'acide isoagathique et décrit dans la littérature (51).

La structure 35, proposée par RUZICKA en 1930 doit être légèrement modifiée et remplacée par 37a. En effet, l'isoagathate de méthyle présente dans l'infrarouge une bande relativement intense à 805 cm^{-1} , qui n'existe pas dans le dihydroisoagathate de méthyle ; elle est par conséquent attribuable à la vibration de déformation hors du plan d'un proton unique sur une liaison éthylénique trisubstituée (79, 80). L'absence d'absorption notable dans la région $850-900 \text{ cm}^{-1}$ conduit à rejeter également la structure 38.

Le spectre de R.M.N. de l'isoagathate de méthyle permet de confirmer ces conclusions : il existe un proton oléfinique donnant lieu à un triplet, centré à $\delta = 5,40$ avec une constante de couplage de 5 à 6 c.p.s. Il faut attribuer ce triplet au proton en 12 couplé avec les deux protons en 11.

Le méthyle porté par le carbone 13 donne un pic unique à $\delta = 1,54$. Les résultats de la R.M.N. pour ce composé et les suivants sont reportés au tableau V. Le spectre de masse de l'isoagathate de méthyle conduit également à adopter la structure 37c. On observe en effet, (figure 2) un pic intense à $m/e = 236$ soit $M - 126$ et qui correspond à la rupture de la molécule selon le schéma de la figure 2 (Rétro Diels-Alder) (61, 81). Seule la structure 37c permet d'expliquer cette fission (tableau III).

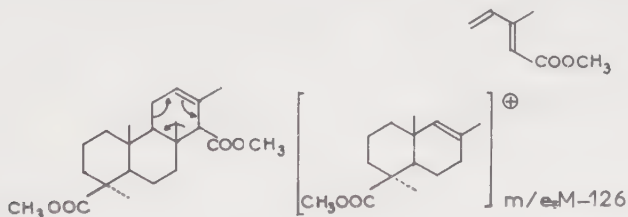
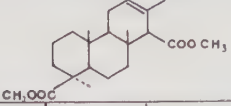
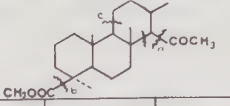
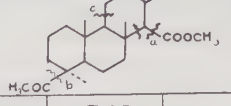


Figure 2 - Mécanisme de rupture "Rétro Diels-Alder".

(*) Selon RUZICKA (51), l'isoagathate de méthyle est récupéré inchangé après un traitement de 50 heures à la soude 1,3 N, au bain-marie.

TABLEAU III

								
m/e	% Σ 55		m/e	% Σ 55		m/e	% Σ 55	
362	0,52	M						
347	0,07	M - 15	348	0,14	M	348	0,18	M
330	0,75	M - 32	333	0,11	M - 15	333	0,06	M - 15
303	0,88	M - 59	330	0,11	M - 18	330	0,43	M - 18
302	0,77	M - 60	316	0,15	M - 32	316	0,12	M - 32
			305	0,11	M - 43a	305	2,76	M - 43(a)
			289	1,00	M - 59b	289	0,44	M - 59(b)
236	3,70	M - 126 = M (rétro Diels)	235	5,75	c	—	—	—
221	0,40	M' - 15				219	0,90	c
204			43	très intense	CH ₃ CO ⁺	43	très intense	CH ₃ CO ⁺
177	3,61	M' - 59						

II - Dégradation en diméthyl-8β, 13α podocarpanone-14, oate-4β de méthyle 43.

Le diester agathique 36c est facilement transformé en hémioester 36b par hydrolyse alcaline (82). Ce dernier est cyclisé par l'acide formique en un acide ester tricyclique qui est bien le monoester isoagathique puisque le traitement au diazométhane fournit le diester 37c. Les spectres I.R. (voir partie expérimentale) et R.M.N. (tableau V) sont d'ailleurs en accord avec la structure 37b. Cet hémioester 37b est hydrogéné en 39a. Celui-ci est transformé par le chlorure d'oxalyle en chlorure d'acide qui est traité sans purification par un excès de diméthyl-cadmium dans le benzène. On obtient de la sorte la cétone 40. Cette cétone est récupérée inchangée après chauffage prolongé dans la potasse méthanolique ce qui atteste son caractère équatorial. L'acide 37b est donc lui-même quasi équatorial, comme le laissait prévoir son mécanisme de formation^(*).

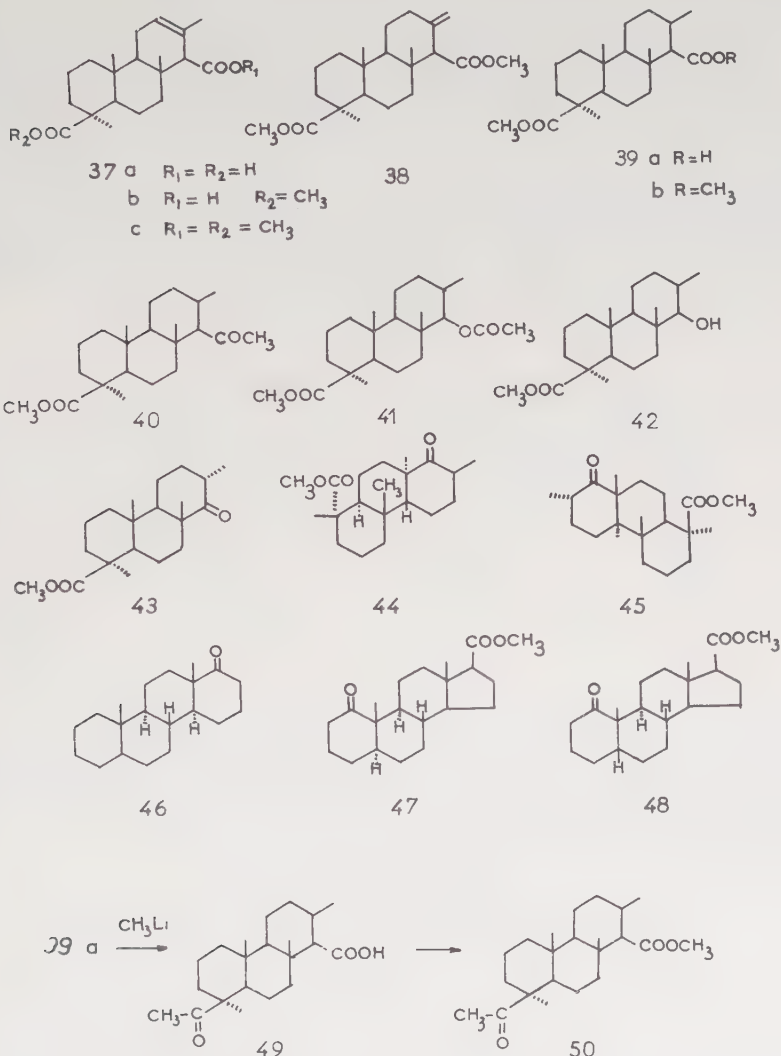
L'introduction du groupe méthyl-cétone est contrôlée par infra-rouge et R.M.N. (tableau V). Comme il fallait s'y attendre (84), le cadmien n'a pas

(*) La série de transformations effectuées ne modifie pas la stéréochimie de l'acide de départ, selon DAUBEN (87).

attaqué le groupe ester 4β puisque les bandes qui le caractérisent en I.R. (85) ne sont pas modifiées. Le pic large centré à $\delta = 2,23$ p.p.m. est attribuable au proton en 14 couplé avec le proton en 13.

Il est intéressant de noter que, malgré l'encombrement stérique en 4β , le méthyl-lithium réagit sur 39a en donnant non pas le cétoester 40 (86) mais un cétoacide $C_{21}H_{34}O_3$.

Le produit obtenu est bien une méthylcétone, d'après l'infra-rouge (δ_{CH_3} à 1357 cm^{-1}) et la R.M.N. (pic à $\delta = 2,07$ p.p.m.) pour CH_3CO . Cependant, l'ensemble de bandes qui caractérisent le groupe $COOCH_3$ 4β a disparu.



Ce cétoacide auquel on a attribué la structure 49 est transformé en un cétoester 50 $C_{22}H_{36}O_3$ par le diazométhane dans l'éther. La transformation d'un groupe ester en cétone par un organo lithien a été signalée (88)(*) dans le cas de la réaction du tertiobutyllithium ou du tertioamyllithium et du caproate d'éthyle.

La comparaison des spectres de masse des cétoesters 40 et 50 est en faveur des structures proposées (figure 3).

On vérifie en effet, que les deux substances sont bien isomères (pic moléculaire à $M = 348$).

L'ester 50 présente un pic très intense à $m/e = 305$ soit $M-43$ correspondant à l'ion formé avec départ du radical $CH_3 CO$.

Ce pic existe également dans le spectre du cétoester 40 mais il est moins intense : en effet, la rupture de la molécule au niveau du carbonyle cétonique est plus facile dans 50 où le carbonyle est lié à un carbone tertiaire, que dans 40 où il est lié à un carbone secondaire(**).

D'autre part, un dérivé tel que 51 (figure 3) subit généralement (90) une coupure au niveau des liaisons C_9-C_{11} et C_8-C_{14} avec formation d'un fragment donnant un pic à $m/e = 191$. Ce pic est déplacé à $m/e = 191 + 44 = 235 (+CO_2)$ pour l'ester correspondant. On peut prévoir que si le cétoester 50 a bien la structure proposée, on doit trouver un pic à $m/e = 191 + 28 = 219 (+CO)$. C'est bien ce qu'on observe : le cétoester 40 donne un pic très intense à $m/e = 235$ et aucun pic à $m/e = 219$ (Tableau III).

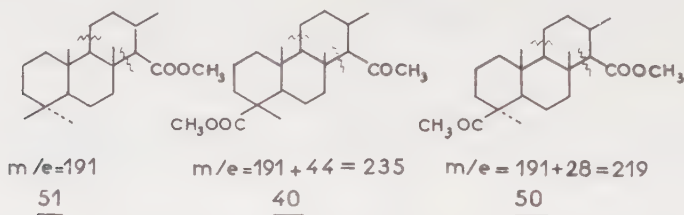
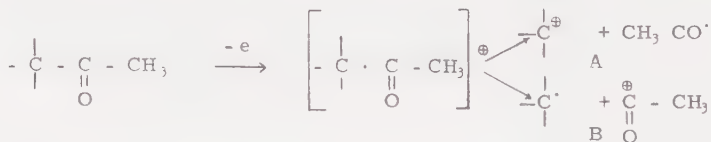


Figure 3 - Fragmentation du cycle C.

(*) La même transformation a été observée plus fréquemment dans la réaction entre ester et magnésien encombré (89). Le rôle de la température paraît être aussi primordial que paradoxal ; la cétone est obtenue à 35° alors que le produit normal de la réaction, l'alcool tertiaire, est obtenu à -35° (88).

La réaction décrite ici a été conduite à température ordinaire.

(**) On observe en général, les deux types de ruptures (A et B)



La fission A concurrence la fission B (pic à $m/e = 43$) d'autant plus efficacement que le carbocation formé est plus stable.

La cétone 40 traitée à l'acide trifluoroperacétique (91, 92) fournit l'acétate 41 selon la réaction de Bayer-Villiger (93). Il apparaît dans l'infra-rouge une forte bande à 1238 cm^{-1} , caractéristique d'un acétate. Toutefois, cette bande possède une structure fine d'ailleurs incomplètement résolue ce qui est anormal pour un acétate équatorial (94, 95, 96)(*).

En R.M.N., un doublet centré à $\delta = 4,41$, $J = 5,8\text{ c.p.s.}$ est attribuable au proton en 14 couplé avec le proton en 13. L'acétate 41 est saponifié en alcool 42, lui-même oxydé en cétone 43. Cette cétone est certainement soumise à l'équilibration dans les conditions très acides de sa préparation. Après chromatographie sur alumine neutre, elle est d'ailleurs obtenue pure sans difficulté. Le méthyle 13α est équatorial, et ne joue par conséquent aucun rôle du point de vue de la dispersion rotatoire ou du dichroïsme circulaire.

Une cétone du type 17a-céto D-homoandrostane, telle que 46, présente un effet COTTON très faible (98). Il en est de même des céto-1 stéroïdes de la série 5α . Par contre, l'effet COTTON des céto-1 stéroïdes de la série 5β est très net (99, 100).

Or, en dispersion rotatoire, l'effet COTTON de la cétone 43 (figure 4) qu'on peut aussi bien écrire 44 ou 45 est faible et négatif, ce qui suggère une jonction B/C trans par comparaison avec ce qu'on observe pour les céto-1 stéroïdes épimères en 5.

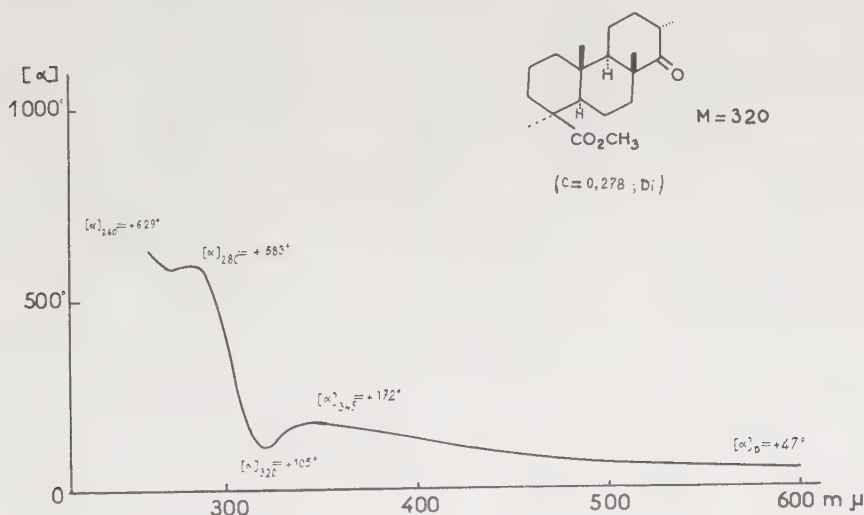


Figure 4 - Dispersion rotatoire de 43.

(*) L'origine de cette structure fine demeure inconnue. Il convient donc de n'appliquer la règle de JONES (acétate équatorial : bande vers 1240 cm^{-1} à contour simple ; acétate axial : bande vers 1240 cm^{-1} à contour compliqué) que dans les séries où elle est fermement établie, d'autant plus que, par exemple, les acétates axiaux triterpéniques (3α) auraient une bande vers 1240 cm^{-1} ayant de nouveau un contour simple (97).

En dichroïsme circulaire, les résultats sont bien plus nets, puisque seule intervient l'asymétrie du $C = O$, et non celle du squelette (57).

Les courbes de dichroïsme circulaire relatives aux cétones 43 et 47 ont très sensiblement la même forme, mais les minima ne s'observent pas exactement au même endroit, (302 $m\mu$ pour la cétone 43 et 310 $m\mu$ pour la cétone 47).

Le dichroïsme circulaire du céto-1, 5 β étiocholanate de méthyle 48 est très fortement négatif ($\Delta\epsilon_{305} = -2,84$ au lieu de $\Delta\epsilon_{310} = -0,22$ pour l'isomère 5 α) de sorte qu'aucune confusion n'est possible entre une cétone du type 47 ou 43 et la cétone où la jonction des cycles est cis, comme 48.

La courbe de dichroïsme circulaire de la cétone 46 est par ailleurs à peu près symétrique de celle de la cétone 43, mais il existe dans ce cas une structure fine qui n'apparaît ni pour 43 ni pour 47 (figure 5).

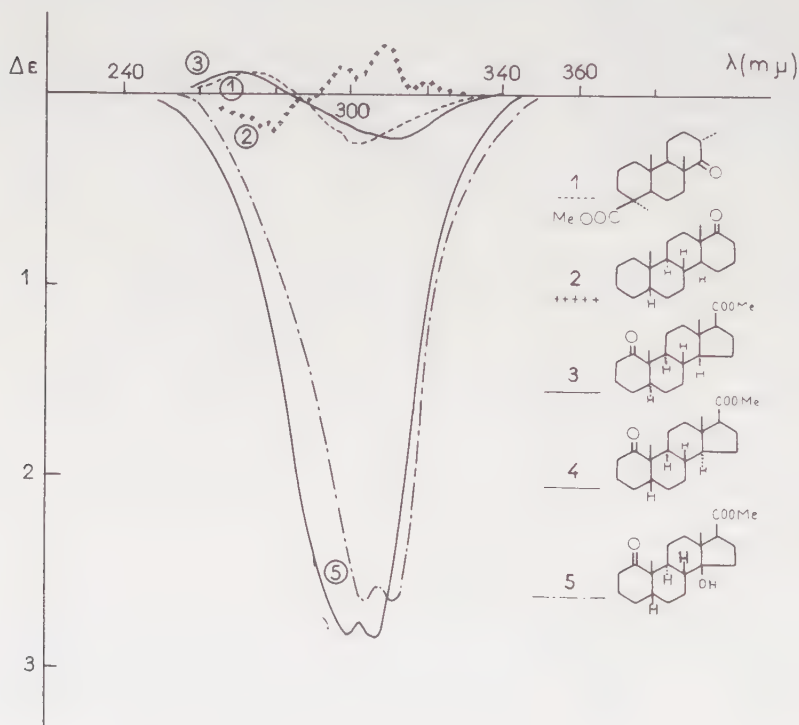


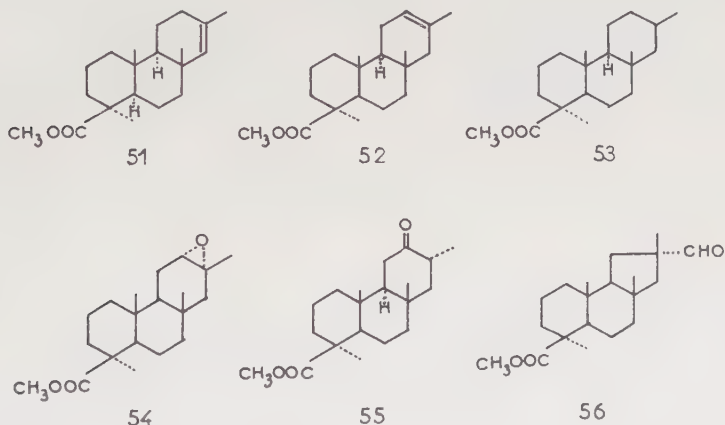
Figure 5 - Courbes de dichroïsme circulaire.

On peut donc conclure de cette étude que les cycles B et C de la cétone 43 ont la jonction trans, et que le méthyle en 8 est par conséquent 8 β .

III - Dégradation en diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-12 oate-4 β de méthyle 55.

L'acide ester isoagathique, chauffé pendant quelques minutes au-dessus de son point de fusion, est décarboxylé en norisoagathate de méthyle 51, de RUZICKA. Le produit obtenu, qui est pur d'après la chromatographie gazeuse et la chromatographie sur alumine en couche mince, rendue fluorescente en ultra-violet avec du morin (101) a cependant un point de fusion (F : 86-88°) inférieur à celui mentionné par RUZICKA (51, 102, 103) qui l'obtient après de laborieuses cristallisations fractionnées. Toutefois, les esters F : 92-93° et F : 109-110° de RUZICKA, bien que présentant les caractéristiques d'un corps pur, et en particulier un point de fusion net, sont des mélanges (108) puisque chacun d'entre eux fournit par ozonolyse un mélange des deux mêmes céto acides isomères.

Le produit F : 86-88° a bien la structure 51 comme le montre le spectre de R.M.N. (un seul proton vinylique, donnant un singulet $\delta = 5,00$ donc pas de protons sur les carbones voisins). D'ailleurs, traité à l'acide formique, il s'isomérise quantitativement en un produit F : 116-118°. Le spectre de R.M.N. comporte cette fois un triplet mal résolu ($J \sim 2$ c.p.s.) centré à $\delta = 5,30$. On peut donc attribuer à cette substance la structure 52. Les spectres de masse de 51, 52 et du dihydroester 53 (tableau IV) sont en parfait accord avec les structures proposées.



En effet, à côté du pic à M-59, dû à l'ester méthylique (104) on observe un pic très intense à M-68, uniquement dans le composé 52, le seul où est favorisée la fragmentation selon le schéma "Rétro Diels-Alder" avec perte d'isoprène C₅H₈ (figure 6) (81, 90).

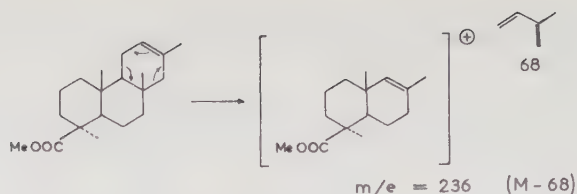
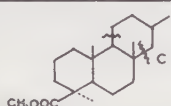
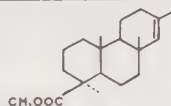
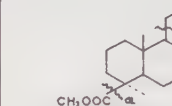


Figure 6 - Fragmentation "Rétro Diels-Alder" du cycle C.

Ce pic est totalement absent du spectre de masse du produit F : 86-88°, ce qui constitue un critère de pureté supplémentaire.

TABLEAU IV

								
m / e	% Σ 28		m / e	% Σ 28		m / e	% Σ 28	
306	1,10	M	304	1,66	M	304	1,85	M
291	2,20	M-15	289	0,96	M-15	289	0,43	M-15
247	3,85	M-59	245	1,33	M-59	245	2,17	M-59(a)
—	—	—	—	—	—	236	3,43	M-68(b)
235	0,98	c						(rétro DIELS)

La formation de 51 correspond au mécanisme cyclique habituellement accepté pour la décarboxylation d'acides β,γ insaturés (105).

La facilité de l'isomérisation de 51 en 52 est remarquable. Elle explique peut-être la difficulté de purification des produits préparés selon RUZICKA. D'après COREY (107) et TURNER (108) on peut s'attendre à ce que la liaison éthylénique Δ12 soit plus stable que celle en Δ13 puisque la jonction des cycles est trans et qu'il existe un méthyle angulaire (106). Il serait toutefois hasardeux de retenir comme unique preuve de la jonction trans des cycles B et C, la plus grande stabilité de 52.

L'époxydation de 52 par l'acide p-nitro perbenzoïque selon VILKAS (109) fournit un époxyde 54 qui n'a pu être purifié en raison de sa fragilité. C'est probablement un époxyde α, d'après le spectre de R.M.N. En effet, le proton en 12 (H₁₂) constitue la partie X d'un système ABX. Si H₁₂ est axial, (donc α, et l'époxyde β) les constantes de couplage J_{AX} et J_{BX} sont différentes puisque ces grandeurs dépendent essentiellement des angles ACX et BCX (figure 7) (110 à 115).

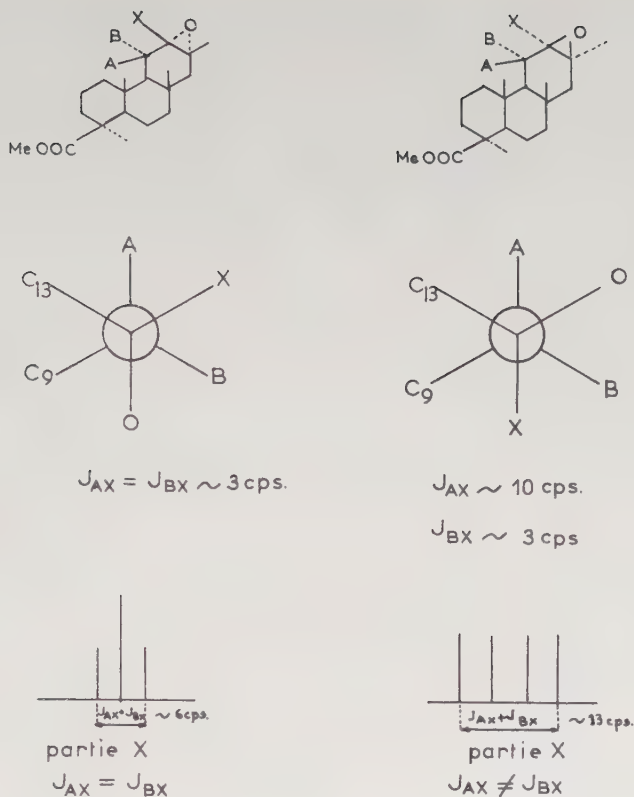


Figure 7 - Constantes de couplage d'un système ABX (partie X).

On devrait donc s'attendre à observer un quadruplet. Au contraire, si H_{12} est β (équatorial), donc l'époxyde α , les deux constantes de couplage J_{AX} et J_{BX} doivent être sensiblement égales et petites (de l'ordre de 2 à 3 c.p.s.) : on devrait trouver un triplet (116). L'écartement entre les raies extrêmes de la partie X du spectre, soit $J_{AX} + J_{BX}$, serait de l'ordre de 12 à 13 c.p.s. dans la première hypothèse et de 6 c.p.s. dans la seconde. Or, on observe un pic mal résolu, de largeur à mi-hauteur d'environ 5 c.p.s., ce qui rend bien plus probable la structure α de l'époxyde.

Le réarrangement de 54 par le trifluorure de bore dans l'éther (117 à 119) fournit deux produits en quantités pratiquement équivalentes et qui peuvent être séparés par chromatographie.

L'un d'eux, élué le premier, est un aldéhyde (I.R. bandes à 2840 cm^{-1} et 2725 cm^{-1} : vibration C - H de valence du groupe CHO (120) ; 1730 cm^{-1} $\nu \text{ C} = \text{O}$; R.M.N. pic à $\delta = 9,33 \text{ p.p.m.}$ proton aldéhydique).

Comme le pic dû au proton aldéhydique est un singulet, il n'existe pas de proton en α du CO. On a attribué à cet aldéhyde la structure 56. L'autre composé isolé, élué après l'aldéhyde est la cétone 55 (I.R. 1715 cm^{-1} CO ; 1429 cm^{-1} vibration de cisaillement du méthylène en 11 (121, 122). Si le méthyle est en 8α , d'après la règle de l'octant (123) (figure 8), l'effet COTTON doit être négatif. Au contraire, s'il est 8β , l'effet COTTON doit être positif. Or, le dichroïsme circulaire de 55 est fortement positif, du même ordre de grandeur que celui d'un céto-3 stéroïde 5α (57) : l'acide isoagathique, dont dérive la cétone 55, appartient donc bien à la série 8β méthyle.

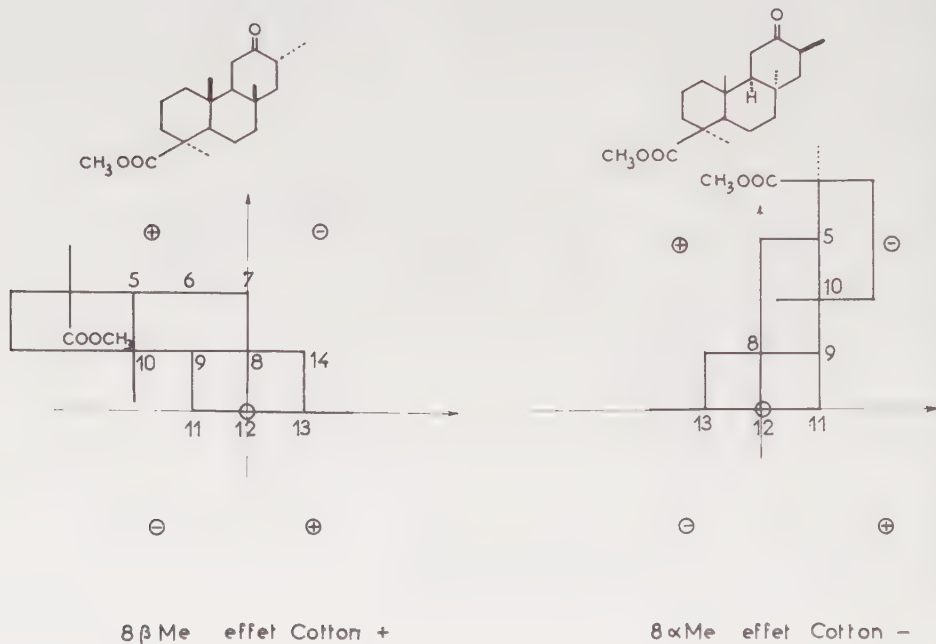


Figure 8 -

Le comportement de l'époxyde 54 en présence du trifluorure de bore (124), mérite quelques commentaires.

On rend facilement compte de la formation de la cétone 55 par ouverture diaxiale de l'époxyde, suivie d'une migration 1 - 2 cis du proton en 12 : c'est le mécanisme proposé par HENBEST (118).

Par contre, la formation de l'aldéhyde requiert un réarrangement de WAGNER-MEERWEIN qui ne semble pas avoir été observé en général en série stéroïde.

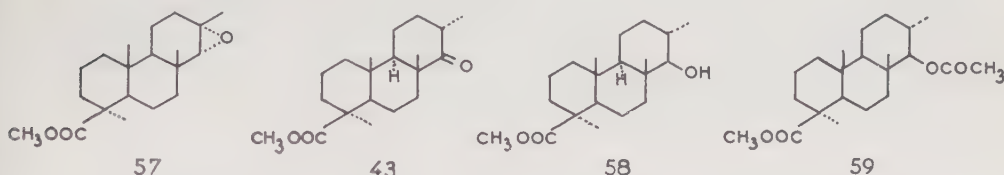
On doit remarquer que le cycle C est ici beaucoup plus flexible que celui d'un stéroïde.

Comme on obtient finalement plus d'aldéhyde que de cétone, on doit conclure que l'interaction 1 - 3 diméthyle dans le cycle pentagonal ne constitue pas ici une gêne sérieuse.

IV - Stéreochimie du méthyle en 13 en série dihydroisoagathique.

Il reste à préciser la stéréochimie du méthyle en 13 dans le produit de réduction 39a de l'hémiester isoagathique 37b.

Etant donné l'encombrement stérique de la face β de la molécule, puisque tous les dérivés de cette série appartiennent à la série 8β méthyle, on peut s'attendre à une attaque α . En fait, le produit de réduction 39a se laisse très facilement purifier ce qui suggère une bonne stéréospécificité de l'hydrogénation qui fournirait le dérivé 13β méthyle en dépit d'une nouvelle interaction 1 - 3 diméthyle dans un tel composé. La cétone 43 a été préparée à partir du norisoagathate de méthyle 51 par l'intermédiaire de l'époxyde 57, préparé selon VILKAS (109). Le produit brut obtenu après réarrangement est un mélange de deux cétones qui n'ont pu être séparées sur alumine neutre. Le traitement de ce mélange par la soude dans le méthanol fournit sans aucune difficulté de cristallisation, la cétone 43 pure.



La réduction de la cétone 43 par le borohydrure de sodium ne peut s'effectuer que du côté α en donnant par conséquent l'alcool 58 équatorial.

En effet, une analyse détaillée de la stéréochimie des additions nucléophiles sur les carbonyles des cétones alicycliques (125), a montré que la réduction au borohydrure de sodium d'une cyclohexanone tétrasubstituée, qui n'a pas de substituants axiaux en "méta" du carbonyle - (autres que des hydrogènes) fournit d'une manière nettement prépondérante l'alcool équatorial.

L'alcool axial n'est isolé qu'à l'état de traces. Les D-homo 17a-cétostéroïdes, qui appartiennent à ce groupe de cétones donnent exclusivement (126) ou presque exclusivement (127) l'alcool $17a\beta$ (équatorial).

En fait, on obtient un alcool 58 différent de 42 (point de fusion I.R., R.M.N.).

Toutefois, la bande de vibration de valence C-O se trouve à peu près au même endroit dans les deux cas (1059 cm^{-1} et 1067 cm^{-1}) pour 58 et 42 respectivement. Cette différence (8 cm^{-1}) est beaucoup plus faible que celle qu'on observe généralement en série stéroïde 5α entre un alcool secondaire équatorial et l'épimère axial (128, 129), (environ 30 à 35 cm^{-1}). Une différence du même ordre a été signalée dans la série du tropéane (130).

L'alcool 58 est transformé en acétate 59. Le spectre de R.M.N. de cet acétate (figure 9a) présente un doublet centré à $\delta = 4,25$ ($J = 10\text{ c.p.s.}$) attribuable au couplage du proton en 14 avec le proton en 13 (83). Ce dernier est certainement 13β (axial), puisque la cétone 43 dont dérive l'acétate 59 a été soumise à l'équilibration (méthyle en 13α équatorial). Le proton H_{14}

est donc également axial, en raison de la valeur élevée de la constante de couplage (110, 112). Le groupe CH_3COO dans 59 est par conséquent équatorial, comme celui de 41.

Or, ces acétates sont différents. Comme la seule isomérisie possible demeure celle du méthyle en 13, et que ce dernier est 13α dans 59, c'est qu'il est 13β dans 41. Ainsi, l'hydrogénation catalytique de l'acide isoagathique et de ses dérivés s'effectue par la face α en dépit de l'introduction d'une nouvelle interaction 1 - 3 diméthyle dans de telles substances.

Il est à remarquer que le spectre de R.M.N. de l'acétate 41 (figure 9b) présente un doublet centré à 4,41 p.p.m. ($J = 5,8$ c.p.s.) dû au proton en 14 couplé avec le proton en 13. La constante de couplage de deux hydrogènes A et B biaxiaux situés sur des carbones voisins dont l'un est substitué par un groupement acétoxy (83) (figure 10) est élevée ($J = 10$ c.p.s. environ) en raison de l'angle $\varphi = 180^\circ$ que forment les liaisons C-H vues en projection entre elles a. D'autre part, la constante de couplage de deux hydrogènes biéquatoriaux ou équatorial-axial est faible ($J = 2$ c.p.s. environ) car l'angle des deux liaisons C-H est de 60° b et c (83, 110 - 112). La valeur intermédiaire ($J = 5,8$ c.p.s.) observée dans le spectre de R.M.N. de l'acétate 41 montre que l'angle formé par les liaisons C-H en 13 et 14 est voisin soit de 30° , soit de 130° . Nous avons vu plus haut que, les hydrogènes 13 et 14 de cet acétate sont α , ceci implique nécessairement un angle de 30° d. Ce fait permet de conclure que sous l'effet des interactions 1-3 des méthyles 10β , 8β et 13β le cycle C de 41 est déformé.

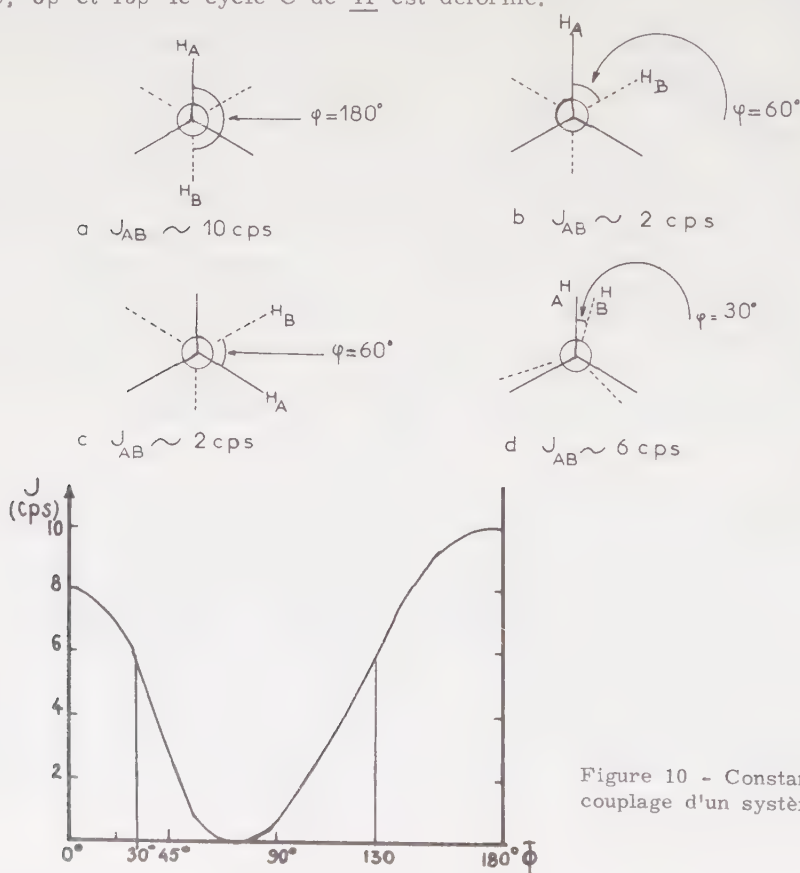


Figure 10 - Constante de couplage d'un système AB.

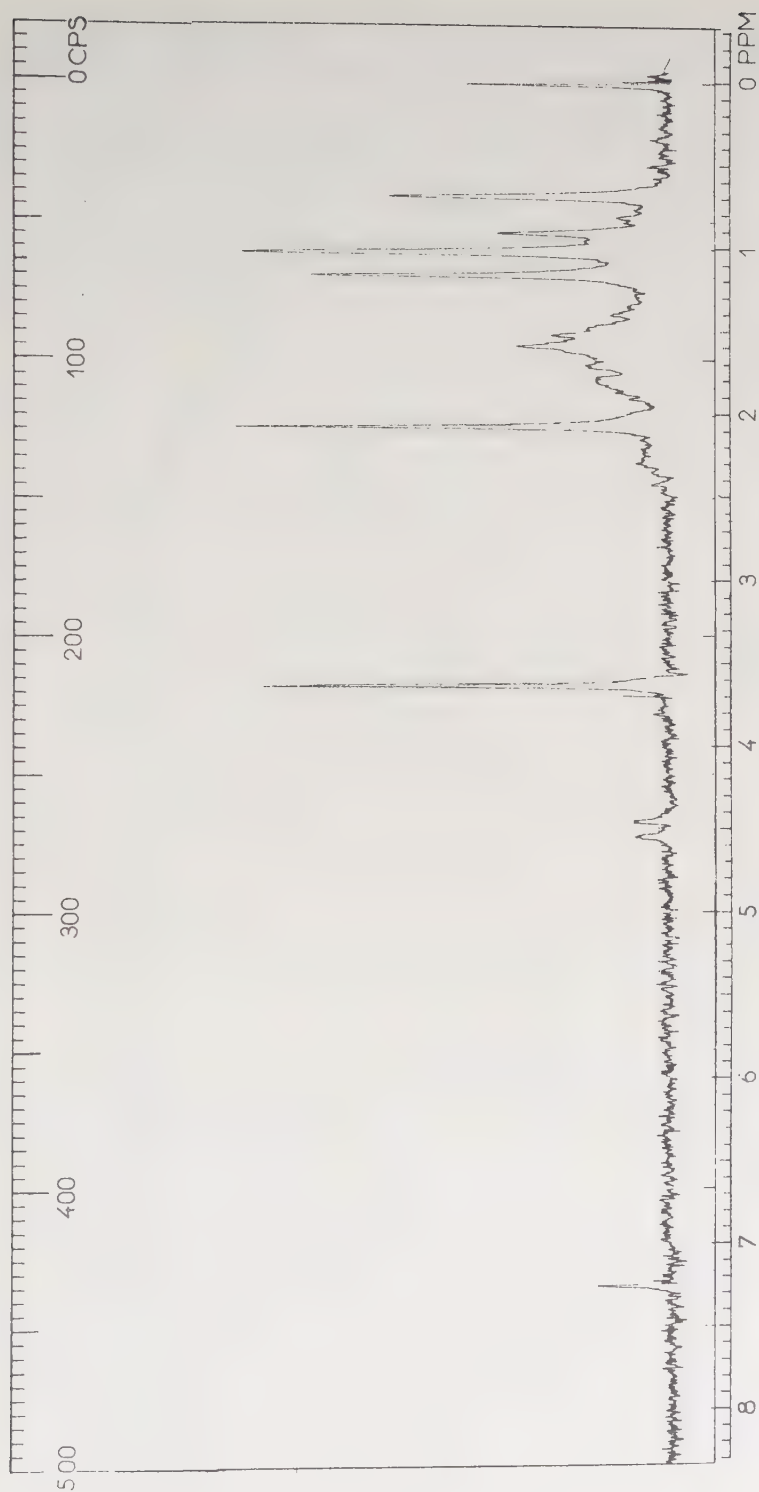


Figure 9 - a) Spectre de R.M.N. de 59.

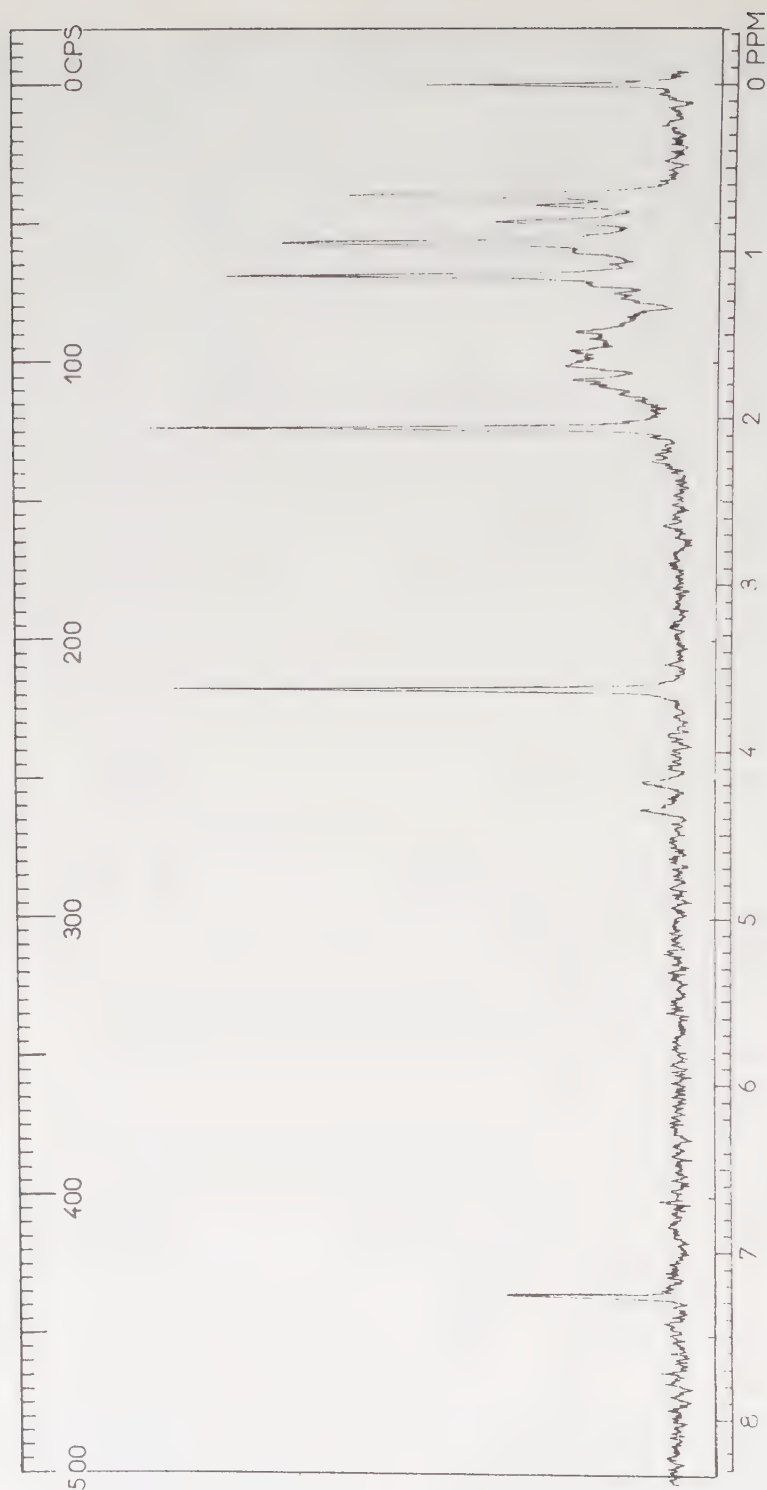


Figure 9 - b) Spectre de R.M.N. de 41.

V - Spectres de R.M.N.

Certains résultats et l'attribution des bandes sont rassemblés dans le tableau V.

La structure de l'acide isoagathique aurait pu être déterminée uniquement par les méthodes de la spectroscopie R. M. N.

En effet, si la cétone 55 avait la structure 8α méthyle, le méthyle en 10 d'après les modèles de DREIDING serait exactement sur une perpendiculaire au plan défini par les carbones 11, 12, 13 contenant le carbonyle et passant par C_{12} (figure 11).

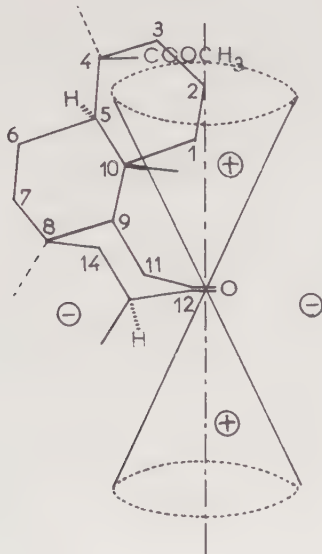


Figure 11 - Effet de l'anisotropie magnétique du carbonyle en 12 sur le méthyle en 10.

Il serait donc dans une zone de blindage intense et à une distance de 2,8 Å de C_{12} . Par conséquent, le méthyle en 10 du dihydroester 53 qui n'a pas de carbonyle en 12, devrait résonner à un champ plus faible que le méthyle en 10 du céto-ester 55.

Au contraire, dans l'hypothèse 8β méthyle, le méthyle en 10 de la cétone 55 est dans une zone de déblindage et loin de C_{12} (4,4 Å). Le méthyle en 10 de l'ester 53 doit donc résonner à un champ plus fort que celui de la cétone 55, mais la différence entre les déplacements chimiques doit être faible, puisque le méthyle est éloigné de C_{12} . Les résultats observés concordent parfaitement avec la seconde hypothèse. (tableau V).

D'autre part, si le norester éthylénique 52, avait la structure 8α méthyle, d'après les modèles de DREIDING, les méthyles en 10 et en 8 seraient équidistants du centre de la double liaison et symétriques par rapport au plan de celle-ci (figure 12).

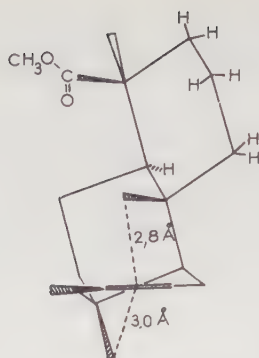


Figure 12 - Effet de l'anisotropie magnétique de la liaison éthylénique 12-13 sur les méthyles en 8 et en 10.

Tableau V

	CH ₃ en 10	CH ₃ en 8	CH ₃ en 4	CH ₃ en 13	CH ₃ OC O	Divers
<u>37</u>	0,72	0,92	1,14	1,55	3,60	H en 14 : 2,78 H oléfinique triplet : 5,40 J : 5 - C cps
<u>39b</u>	0,65	1,20	1,12	1,04 J = 7,5	3,58	COOCH ₃ en 14 = 3,55
<u>40</u>	0,66	1,19	1,12	0,91 J = 7,8	3,57	CO-CH ₃ : 2,01 H en 14 : 2,23 largeur 7 cps
<u>41</u>	0,67	1,00	1,15	0,95 J = 6,5	3,62	O-COCH ₃ : 2,07 H en 14 : doublet 4,41 J = 5,8 cps
<u>42</u>	0,68	0,93	1,18	0,97 J = 6	3,63	H en 14 : doublet 3,21 J = 5,5 cps
<u>43</u>	0,72	1,15	1,11	0,92 J = 6,00	3,61	
<u>50</u>	0,68	1,10	1,25	1,04 J = 6,5	3,62	COCH ₃ : 2,17
<u>51</u>	0,63	0,93	1,15	1,57	3,62	H ₁₄ : 5,01 (singulet)
<u>52</u>	0,68	0,87	1,15	1,57	3,62	H ₁₂ : 5,28 (triplet) J ~ 2 cps
<u>53</u>	0,60	1,00	1,14	1,05 J = 7 cps	3,62	
<u>54</u>	0,65	0,87	1,10	1,20	3,58	H ₁₂ : 2,88 largeur à mi- hauteur : 5 cps
<u>55</u>	0,65	1,18	1,15	0,91 J = 6,5 cps	3,61	
<u>56</u>	0,66	1,05	1,13	1,23	3,61	H aldéhydique : 9,46
<u>58</u>	0,63	0,87	1,15	0,91 J = 4 cps	3,62	H ₁₄ : doublet : 2,72 J = 11,5 cps
<u>59</u>	0,66	0,95	1,15	0,77 J = 6 cps	3,62	H ₁₄ : doublet : 4,25 J = 10 cps CH ₃ CO-O : 2,07

La suppression de l'anisotropie magnétique de la liaison éthylénique par hydrogénation, devrait donc avoir sur le déplacement chimique de ces méthyles, une influence de même signe et de même grandeur. Or les variations observées des méthyles en 10 et 8 sont de signes opposés. La structure 8 α méthyle est donc à rejeter.

DEUXIÈME PARTIE

STÉRÉOCHIMIE DE PRODUITS DE CYCLISATION DE DÉRIVÉS DU SCLARÉOL

Les labdénolates 8 et 9 ainsi que l'oxyde ester 10 ont été obtenus par oxydation du sclaréol (131).

CYCLISATION DES LABDENOLATES 8 ET 9 (méthyle-hydrogène trans et méthyle-hydrogène cis).

I - Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 β de méthyle 62.

La cyclisation du labdénolate de méthyle 8 F = 101° par l'acide formique à 98° fournit plusieurs esters : l'un d'eux 62 F = 104° - 105° C₂₁H₃₄O₂ représente 80 % du mélange. Après action de la potasse à 5 % ce produit reste inchangé.

L'ester 8 déshydraté par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine conduit essentiellement à l'ester diénique 60 (24). Cette substance fournit par cyclisation en présence d'acide formique, suivie d'élimination de la partie saponifiable un ester F = 105° identique à celui obtenu par cyclisation directe de 8.

II - Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 α de méthyle 65.

Le labdénolate de méthyle 9 F = 132° est cyclisé par l'acide formique à 98 % en un mélange d'esters comprenant 70 % de 65 F = 89° - 90° C₂₁H₃₄O₂ non saponifiable par la potasse à 5 %. L'ester 9 déshydraté par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine (24) conduit essentiellement à l'ester diénique 61 qui, traité par l'acide formique puis saponifié par la potasse à 5 % donne le même ester 65 F = 90°.

III - Structure des composés de cyclisation 62 et 65.

Les esters F = 105° et F = 90° possèdent le même squelette tricyclique du type cyclogéranique avec une double liaison : la saponification par la potasse à 5 % les laisse inchangés. L'hydrogénation les transforme en composés saturés C₂₁H₃₆O₂. Les composés saturés sont bien tricycliques ; leurs spectres de masse présentent d'ailleurs un pic à m/e = 191 soit M - 129 correspondant aux ruptures en 8 - 14 et 9 - 11 caractéristiques des composés de ce type (90) (voir figure III page 38). Tableau VI.

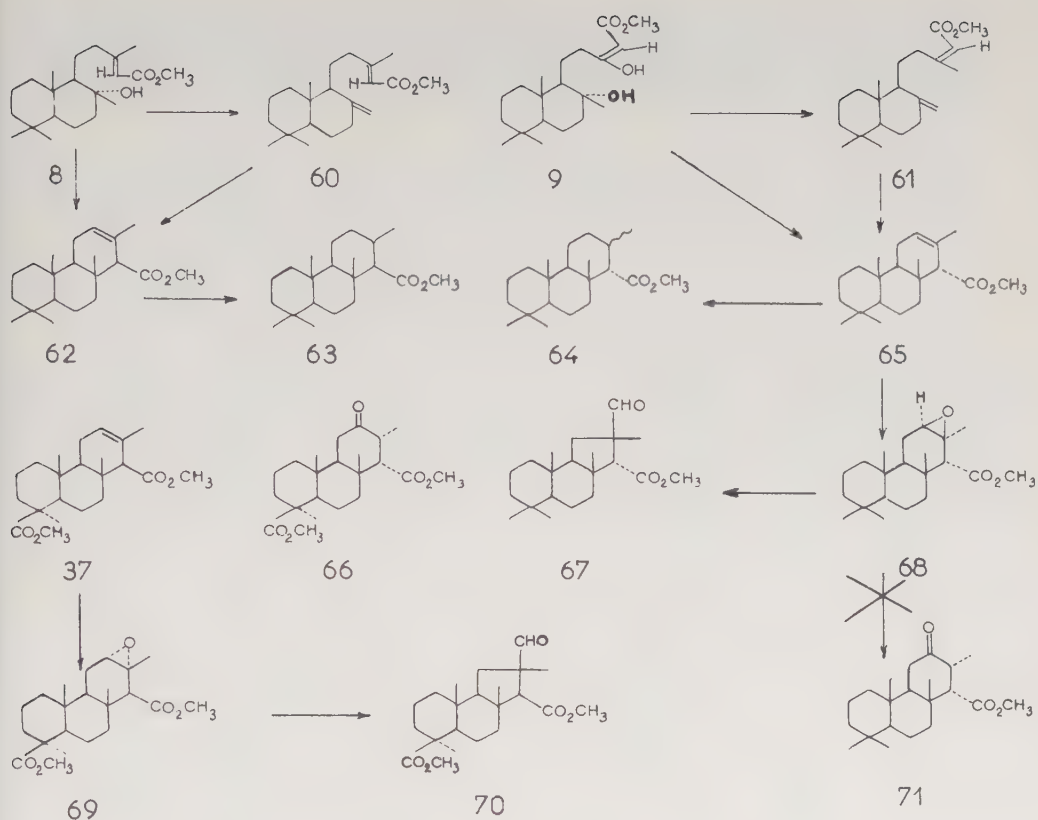
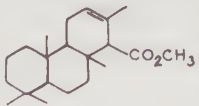
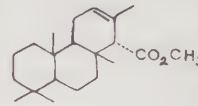


Tableau VI

m/e	M - x	% Σ_{28}	% Σ_{28}
320	M	0,4	1,4
305	M-15	1,3	1,4
288	M-32	-	-
273	M-32-15	0,1	0,4
261	M-59	-	0,1
245	M-15-60	0,1	0,6
191	Rupt (1)	14,3	12,9

La liaison éthylénique des esters 62 et 65 est en 12 - 13 comme le montrent les spectres de masse qui présentent un pic intense à $m/e = 192$ soit $M - 126$, dû à la rupture Rétro Diels Alder (81) tableau VII (voir figure 2 p. 35).

Tableau VII

			
m/e	M - x	% Σ_{28}	% Σ_{28}
318	M	1,3	0,8
303	M-15	0,6	0,8
286	M-32	0,1	0,3
271	M-32-15	0,3	0,4
259	M-59	0,5	0,4
258	M-60		0,8
244	M-59-15	0,3	0,1
243	M-15-60	0,3	0,8
192	R D A	4,9	1,7
191	Rupt 1	2,6	1,5
177	R D A-15	5	2,9

Les spectres de R.M.N. présentent un triplet centré à 5,53 p.p.m. avec $J = 3$ c.p.s. pour 62 et à 5,57 p.p.m. avec $J = 3$ c.p.s. pour 65 dû au proton en 12 couplé avec les deux protons en 11. Le méthyle en 13 donne un pic à 1,58 (62) et 1,60 p.p.m. (65). Ces composés sont des stéréoisomères, en effet leurs spectres de masse sont presque identiques (*) (tableau VII), et leurs spectres de R.M.N. présentent de grandes similitudes (figures 13 a et b). La stéréochimie des méthyles en 4,10 et 8 est probablement identique pour les deux esters car leurs spectres de R.M.N. présentent sensiblement les mêmes déplacements chimiques correspondant à ces méthyles. Seule la configuration du groupe CO_2CH_3 en 14 est différente. En effet le proton en 14 de 62 résonne à 2,93 p.p.m., sensiblement comme le proton en 14 de l'isoagathate de méthyle 37 ($\delta = 2,78$ p.p.m.), tandis que le proton en 14 de 65 résonne à 2,47 p.p.m. Il est à remarquer que le singulet qui caractérise le proton en 14 de 62 est large et qu'il a la même allure que celui de l'isoagathate de méthyle alors que le proton en 14 de 65 fournit

(*) Il est fréquent d'observer pour des épimères des spectres de masse comparables, ne différant que par l'intensité relative de certains pics.

un singulet. Ceci est probablement dû à un couplage lointain du proton axial avec le proton éthylénique en 12. En effet, lorsque l'isoagathate de méthyle est transformé en époxyde 69 le proton en 14 présente un singulet bien résolu.

Dans le chapitre précédent (p.40,44) nous avons démontré que l'isoagathate de méthyle est le diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) dioate - 4 β , 14 β de méthyle. Il s'ensuit que le groupe CO₂CH₃ du composé 62 F = 101° a la même configuration 14 β (équatoriale) que celui de l'isoagathate de méthyle. Le groupe CO₂CH₃ du composé 65 F = 90° a par conséquent la configuration inverse c'est-à-dire 14 α (axiale).

Cette structure est en accord avec le mécanisme de cyclisation (figure 14). De même que la cyclisation de l'agathate de méthyle 36 procède par l'intermédiaire de l'état de transition A₁, la cyclisation du labdnolate de méthyle 8 (méthyle-hydrogène trans) fait intervenir l'état de transition A₂ pour conduire au composé tricyclique méthyl 8 β , oate-14 β de méthyle 62. D'une manière analogue, le labdnolate de méthyle 9 (méthyle-hydrogène cis), par l'intermédiaire de l'état de transition C, énergétiquement favorisé, se transforme en un composé tricyclique méthyl - 8 β , oate-14 α de méthyle 65.

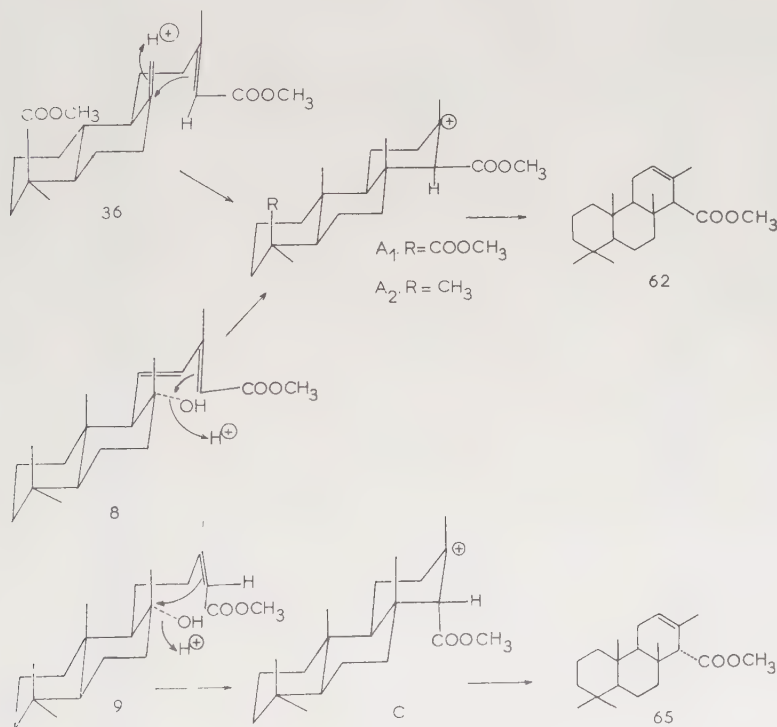


Fig 14. Schéma des états de transition.

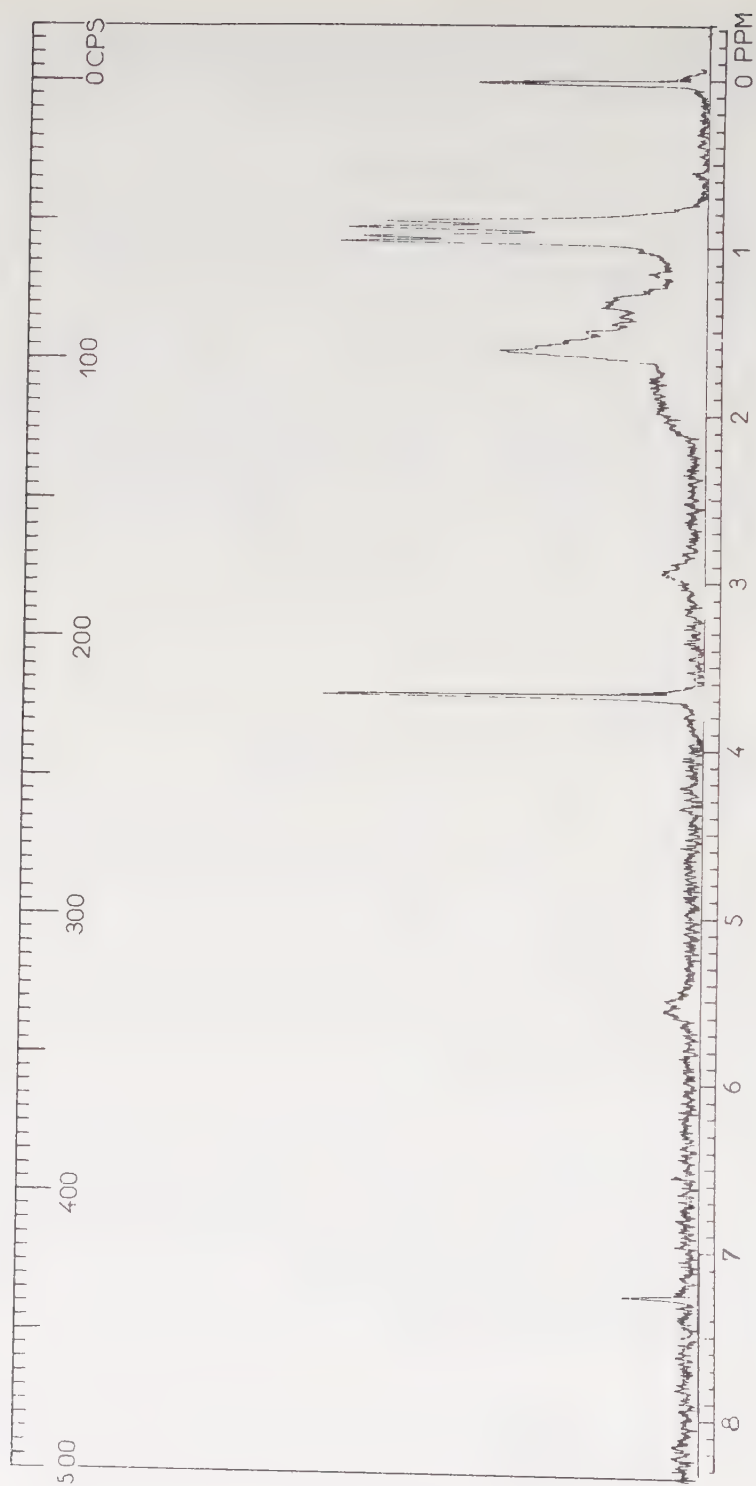


Fig 13 a, Spectre de RMN de 62 .

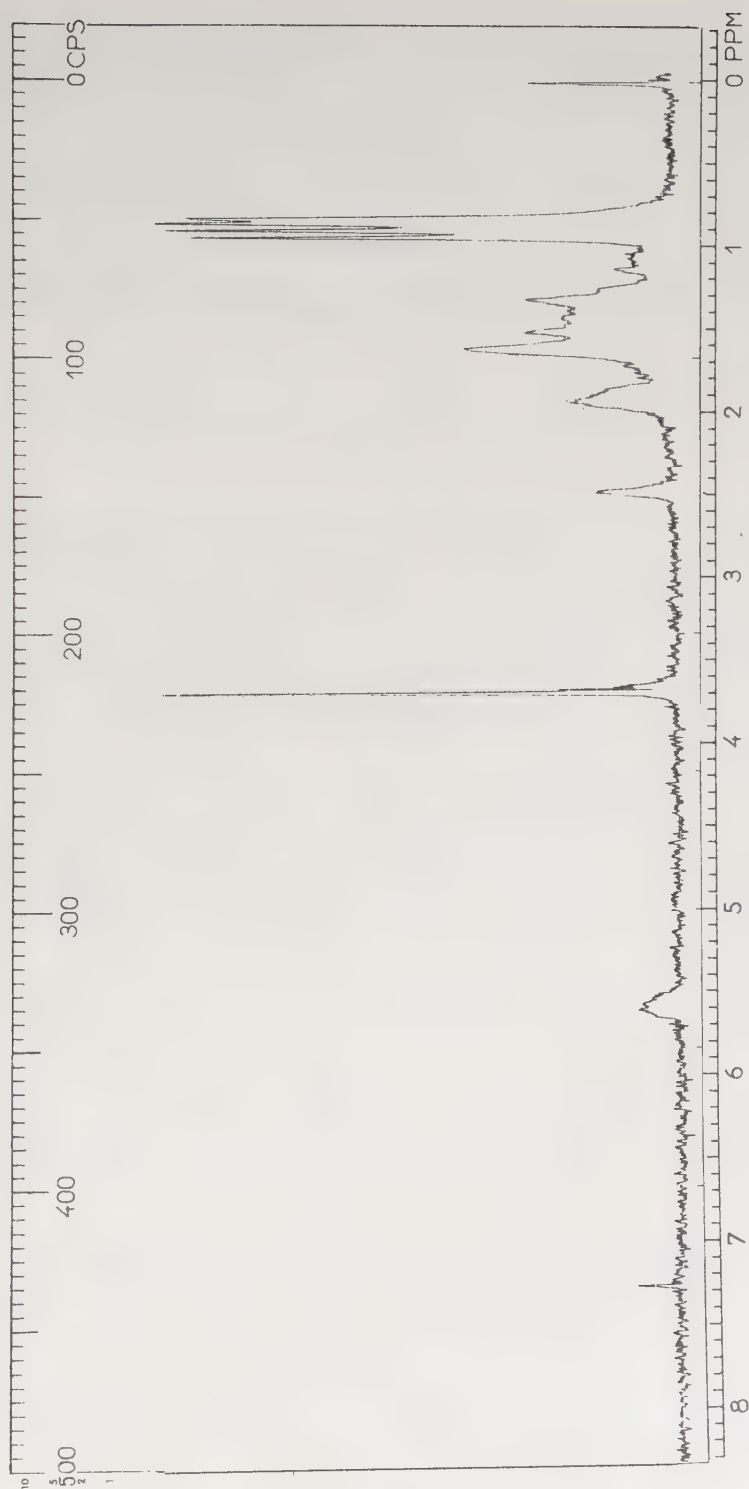


Fig 13 b. Spectre de RMN de 65 .

L'hydrogénation aisée et stéréospécifique de 62 et celle moins sélective de 65 s'explique par cette stéréochimie. La microhydrogénation de l'ester 62 montre la fixation d'une molécule d'hydrogène. L'hydrogénation sous pression conduit à l'ester saturé 63 pur après deux recristallisations.

Dans les conditions normales de microhydrogénation l'ester 65 ne fixe pas d'hydrogène. Par contre l'hydrogénation sous pression conduit à un composé huileux qui cristallise après purification par chromatographie suivie de cristallisations 64. C'est le faible encombrement de la face α de la molécule qui permet l'hydrogénation stéréospécifique de 62. L'hydrogénation moins sélective de 65 est due probablement à l'encombrement stérique en α par le groupe CO_2CH_3 en 14 et en β par les méthyles en 4, 10 et 8.

Les composés 62 et 65 sont donc des diastéréoisomères en 14.

L'essai d'isomérisation de 65 par la potasse à 10 % dans le méthylcellosolve n'a pas abouti, le produit de réaction étant un mélange qu'il n'a pas été possible de purifier.

Afin d'avoir une preuve supplémentaire de la stéréochimie de 65 nous avons entrepris la préparation des dérivés 12 céto 66 et 71 pour les soumettre aux mesures de dispersion rotatoire et dichroïsme circulaire.

L'isoagathate de méthyle 37 traité par l'acide p-nitro perbenzofque (109) conduit à un époxyde de structure 69. Etant donné l'encombrement de la face β de l'isoagathate de méthyle l'époxydation s'effectue forcément en α de la molécule. Le spectre de R.M.N. de ce composé est en accord avec cette structure. Le proton en 12 qui constitue la partie X d'un système ABX présente un triplet mal résolu à 2,87 p.p.m. avec une largeur à mi-hauteur de 5 c.p.s. identique à celui de l'époxyde 54 (p. 42) (116). Ce proton est donc équatorial et par conséquent β (époxyde α).

Le réarrangement de 69 par le trifluorure de bore dans l'éther conduit uniquement à l'aldéhyde 70 (I.R. bandes à 2650 cm^{-1} et 2750 cm^{-1} : vibration de valence C - H du groupe CHO (120) et large bande à 1720 cm^{-1} : vibration de valence C = O des groupes CHO et CO_2CH_3 . Le spectre de R.M.N. contient un singulet à 9,37 p.p.m. dû au proton aldéhydique, cette fonction est donc portée par un carbone trisubstitué.

L'ester 65 traité par l'acide p-nitro perbenzofque (109) conduit à un époxyde pour lequel la structure 68 peut être retenue. Le spectre de R.M.N. présente un triplet centré à 3,1 p.p.m. avec $J = 2\text{ c.p.s.}$ dû au proton en 12 couplé avec les deux protons en 11. L'existence d'un triplet avec une faible constante de couplage rend probable la configuration équatoriale de ce proton. Le déplacement chimique assez élevé (3,1 p.p.m.) peut être attribué au cycle C déformé avec l'hydrogène en 12α équatorial et l'époxyde en 12 - 13β .

Le réarrangement de 68 par le trifluorure de bore dans l'éther conduit presque uniquement à un aldéhyde 67. (I.R. bandes à 2700 cm^{-1} : vibration de valence C - H du groupe CHO et à 1730 cm^{-1} : vibration de valence C = O des groupes CHO et CO_2CH_3 ; R.M.N. : singulet à 9,37 p.p.m. dû au proton aldéhydique).

Il est à remarquer que la formation des aldéhydes cyclopentaniques au détriment des cétones cyclohexaniques est d'autant plus importante que le cycle C est plus substitué.

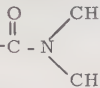
STRUCTURE ET STEREOCHIMIE DE L'ESTER OXYDE 10 -

L'oxydation du sclaréol 7 par l'acide chromique (131) accompagnée d'une transposition allylique conduit à un mélange d'aldéhydes qui est soumis directement à une oxydation par l'oxyde d'argent (p. 29). La fraction acide estérifiée par le diazométhane se transforme en un mélange d'esters séparables par chromatographie (35).

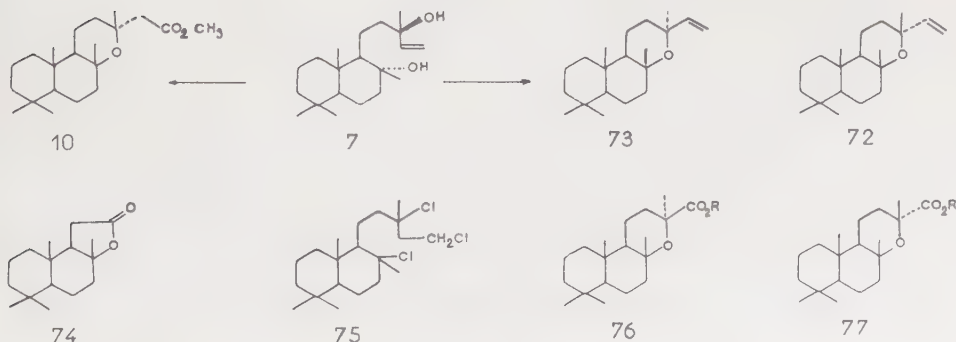
Le constituant le plus important du mélange d'esters est l'oxyde ester 10. En effet le spectre I.R. de ce composé ne présente pas de bandes spécifiques des groupes hydroxyles ; par contre, une bande intense à 1117 cm^{-1} caractéristique d'un cycle oxygéné à six chaînons.

Le spectre de R.M.N. de ce composé est en accord avec cette structure ; tableau VIII.

Tableau VIII

	CH ₃ en 10	CH ₃ en 4		CH ₃ en 8	CH ₃ en 13	Divers
<u>10</u>	0,80	0,80	0,87	1,28	1,35	CO ₂ CH ₃ à 3,68 p.p.m. -CH ₂ -CO ₂ CH ₃ singulet à 2,44 p.p.m.
<u>80</u>	0,75	0,80	0,86	1,23	1,28	 à 2,85 et 3,0 p.p.m. -CH ₂ -C ¹ =O doublet à 2,28 p.p.m. J : 2 c.p.s.
<u>81</u>	0,75	0,79	0,86	1,17	1,21	-N(CH ₃) ₂ singulet à 2,10 p.p.m.
<u>83a</u> *	0,79	0,79	0,87	1,13	1,67	=C-CH ₃ OH à 4,48 p.p.m. H oléfinique : triplet à 5,04 p.p.m. J = 6,5 c.p.s.
<u>84</u>	0,78	0,78	0,85	1,30	1,30	-CH ₂ OH : multiplet à 3,83 p.p.m.
<u>85</u>	0,81	0,81	0,86	1,30	1,23	-CH ₂ OH : multiplet à 3,83 p.p.m.

(*) Le spectre de R.M.N. a été effectué en solution dans CCl₄ en présence d'acide trifluoroacétique.



Les spectres de masse de composés du type 86 sont caractérisés par les pics à M-15 et à M-R (R étant $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) qui résultent d'une rupture au niveau du carbone 13 avec départ d'un des substituants ; l'ion formé est stabilisé par le doublet de l'oxygène : (figure 15).

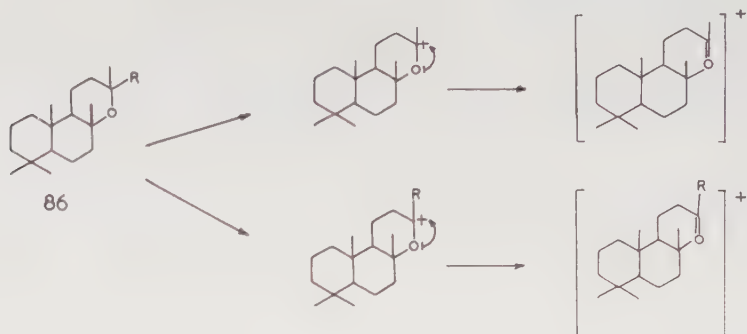


Fig 15. Mécanisme de formation des ions M - 15 et M - R .

D'autres pics caractéristiques de ces composés correspondent à M-15-18 et M-R-18 qui résultent d'une élimination d'eau à partir des ions M-15 ou M-18.

Il est à remarquer que les pics à M-R et M-R-18 ont la même masse pour tous ces produits : (tableau IX).

Tableau IX

	<u>10</u>	<u>84 et 85</u>	<u>80</u>	<u>81</u>
M	-	-	349	335
M-15	321	293	334	320
M-15-18	303	275	316	292
M-R	263	263	263	263
M-R-18	245	245	245	245

L'ester 10 ne donne pas de pic moléculaire ; par contre, il donne les pics correspondant aux ruptures décrites plus haut (tableau IX).

On connaît un certain nombre de diterpènes tricycliques à cycle C tétrahydro-pyranique : l'oxyde de manoyl 72 (4, 7), l'épioxyde de manoyl 73 (5), quelques dérivés oxygénés de ces composés (5, 6, 7) et le (-) épioxyde de manoyl (21).

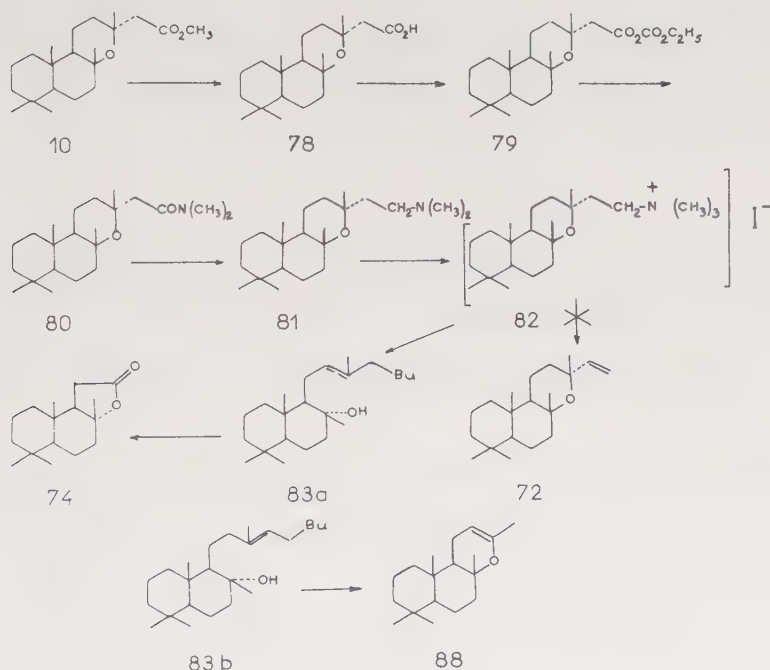
Le traitement du sclaréol par l'anhydride acétique conduit, entre autres composés, à l'épioxyde de manoyl (132).

L'oxyde de manoyle et l'épioxycide de manoyle sont des diastéréoisomères en 13. Par action de l'acide chlorhydrique le sclaréol et les deux oxydes conduisent au même trichlorure 75 (40). De même la γ lactone 74 a été préparée à partir de ces trois composés (36, 41). L'orientation α équatoriale de la chaîne vinylique de l'oxyde de manoyle a été démontrée par l'étude comparative des vitesses de saponification des noresters correspondants 77 et 76 (5).

Pour déterminer la structure de l'ester oxyde 10 nous disposons de deux voies : d'une part la transformation de 10 en un oxyde de manoyle par élimination de la fonction ester ; d'autre part, la préparation d'un dérivé commun à partir de l'oxyde ester 10 et des oxydes de manoyle 72 et 73. Les deux voies vont être exposées successivement, bien que la première n'ait pas conduit au résultat attendu.

I - Dégradation de l'ester oxyde 10.

Nous nous sommes proposés de transformer le composé 10 en un oxyde de manoyle 72 ou 73 suivant le schéma indiqué ci-dessous :



L'acide 78 obtenu par saponification de 10 a été transformé en amide 80 par action de la diméthylamine sur l'anhydride mixte 79 (135).

Le spectre de masse de 80 comporte le pic moléculaire à $m/e=349$ et un pic intense à $m/e = 72$ qui correspond à l'ion $(CO - N(CH_3)_2)^+$; de plus

il contient les pics caractéristiques des composés du type 86 (tableau IX).

Les spectres de R.M.N. de l'amide 80 ainsi que des autres composés sont décrits dans le tableau VIII.

La réduction de 80 par l'hydruure de lithium et d'aluminium conduit à l'amine 81. Ce composé donne en spectrographie de masse le pic moléculaire à $m/e = 335$ et outre des pics caractéristiques de ce type de composé (tableau IX) un pic très intense à $m/e = 58$ qui résulte de la rupture en α de l'azote. L'ion formé est stabilisé par le doublet de l'azote (figure XVI).



Fig 16. Fragmentation d'une diméthylamine.

Par action de l'iodure de méthyle l'amine 81 a été transformée en iodure d'ammonium quaternaire 82 qui à l'état brut est mis en présence de butyllithium. Le produit obtenu n'était pas un oxyde insaturé auquel la réaction de WITTIG devait normalement conduire (136). La substitution nucléophile du groupement amine quaternaire par l'ion $C_4H_9^-$ accompagnée de l'ouverture du cycle oxygéné donne le composé 83a en $C_{24}H_{44}O$.

Le composé 83 est un alcool d'après son spectre infra-rouge. Son spectre de R.M.N. indique la présence d'un proton vinylique unique, couplé avec deux protons allyliques (triplet centré à $\delta = 5,04$ p.p.m., $J = 6,5$ c.p.s.). Cette liaison éthylénique porte par ailleurs un méthyle ($\delta = 1,67$ p.p.m.).

On ne peut, avec ces seules informations, attribuer à 83 une structure certaine.

Il s'agit, soit de 83a, soit de 83b.

L'oxydation de 83a avec l'oxyde osmique, puis avec l'acide périodique conduit à la γ lactone 74, déjà obtenue à partir du sclaréol (36). Si la liaison éthylénique avait été en 13 - 14, l'oxydation mentionnée ci-dessus aurait fourni l'oxyde 88 bien connu (137).

Le spectre de masse de 83a présente quelques particularités intéressantes. Il ne comporte pas de pic moléculaire, ce qui est normal pour un alcool tertiaire.

Par contre, il existe un pic à $m/e = 330$ (M-18) correspondant à une perte d'eau.

Les pics pairs et intenses à $m/e = 192$ et $m/e = 138$ peuvent s'interpréter par un réarrangement de COPE (138), non encore signalé en spectrométrie de masse (figure 17).

La fragmentation fournit soit l'ion A ($m/e = 192$) soit l'ion b ($m/e = 138$). Le pic à $m/e = 177$ est probablement dû à l'ion A-15 (perte d'un méthyle).

On peut conclure des résultats de cette dégradation que l'alcool 83a possède le méthyle en 8β , comme le sclaréol, puisque ces deux substances fournissent la même γ lactone 74. Le méthyle en 8 de 10 a donc lui aussi l'orientation β .

Un cas similaire d'ouverture du cycle oxygéné dans cette série a été décrit par HODGES et REED (41). Ces auteurs ont obtenu le composé 87 par action du lithium dans l'ammoniac liquide sur l'oxyde de manoylé.

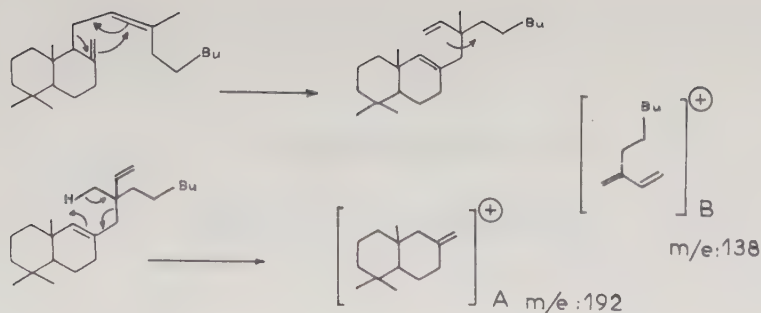
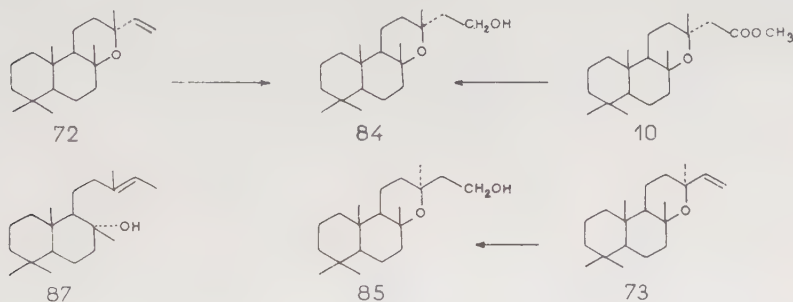


Fig 17. Réarrangement de COPE.

II - Alcools 84 et 85.

Afin de déterminer la configuration du carbone 13 nous avons préparé les alcools 84 et 85 à partir de l'ester 10, d'une part, des oxydes épimères 72 et 73, d'autre part,



L'oxyde de manoyle et l'oxyde d'épimanoyle ont été transformés respectivement en alcools 84 et 85 par hydroboration (133, 134).

L'ester oxyde 10 réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à l'alcool 84.

L'épreuve du point de fusion de mélange et la comparaison des spectres de R.M.N. (tableau VIII) et d'I.R. montrent l'identité de cet alcool avec celui obtenu à partir de l'oxyde de manoyle.

L'ester oxyde 10 a donc la structure trans anti trans avec le méthyle en 13β axial.

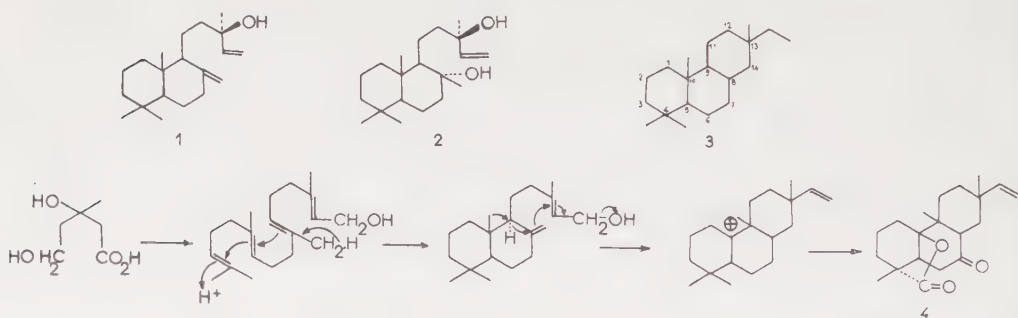
Il est intéressant de noter que le sclaréol fournit par action de l'anhydride acétique l'oxyde d'épimanoyle 73 (131) alors que dans les conditions, nettement plus acides, où l'on prépare 10, c'est le dérivé 13β méthyle qui prédomine.

TROISIÈME PARTIE

CYCLISATION DU MANOOL

Le manool 1 et le sclaréol 2 ont été envisagés par RUZICKA (43) comme intermédiaires dans la biogénèse des diterpènes du type pimarique 3.

ARIGONI (47) d'une part et BIRCH et COLL. (139) de l'autre ont réalisé la biosynthèse de la rosénonolactone à partir de l'acide 2-¹⁴C mévalonique. ARIGONI a défini une suite de transformations du géranylgéraniol en rosénonolactone 4.



On peut envisager pour les diterpènes du type pimarique un processus analogue; l'obtention de la rosénonolactone implique seulement la migration, lors de la cyclisation, du méthyle de la position 10 à la position 9.

Nous décrivons ici la synthèse d'un hydrocarbure diénique F - 50° à partir du manool et nous montrons que cet hydrocarbure est le Δ^9 sandaracopimaradiène 5.

Notons que la transformation du manool en un hydrocarbure tricyclic huileux, par cyclisation avec l'acide formique, avait déjà été décrite (140), mais aucune formule n'avait été attribuée à cet hydrocarbure.

Le manool se transforme lentement à 40°, sous l'action d'une solution à 10 % d'acide sulfurique dans l'acide acétique, en un mélange d'hydrocarbures qui se séparent de la solution au fur et à mesure de leur formation.

Après purification sur alumine, on isole une huile incolore dont la composition centésimale correspond à la formule $C_{20}H_{32}$ (Rendement à partir du manool : 50 % environ).

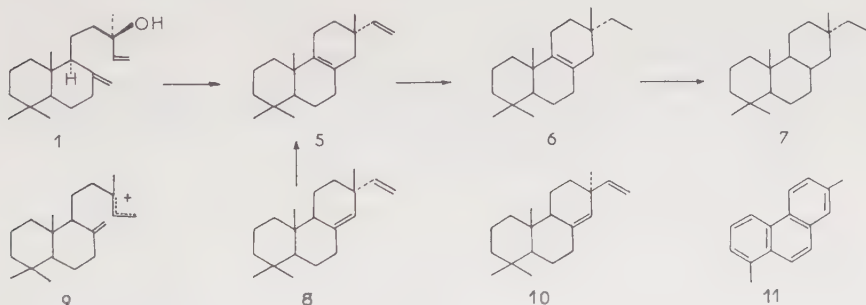
I - Etude du mélange d'hydrocarbures obtenus par cyclodéshydratation du manool.

Le spectre UV de cette fraction ne montre aucun maximum entre 215 et 300 m μ . Le spectre I.R. montre à 3 080, 1 640, 1 410, 995 et 908 cm^{-1} les bandes caractéristiques d'une double liaison vinylique. L'hydrogénation du mélange à la pression atmosphérique, permet la fixation d'une molécule d'hydrogène par molécule d'hydrocarbure. L'examen du spectre I.R. du produit dihydrogéné montre que la double liaison vinylique a disparu. Le dosage par fixation de brome dans le tétrachlorure de carbone montre qu'il subsiste encore une double liaison. L'hydrogénation de cette seconde double liaison nécessite des conditions plus énergiques.

A 50°, sous une pression de 100 kg d'hydrogène, on obtient un hydrocarbure $C_{20}H_{36}$ qui se montre saturé vis-à-vis du brome dans le tétrachlorure de carbone.

Par déshydrogénation en présence de sélénium, le mélange d'hydrocarbures diéniques conduit, avec un rendement de 25 %, au pimanthrène 11.

L'ensemble de ces résultats montre que la fraction étudiée est constituée essentiellement par des hydrocarbures diéniques possédant le squelette du pimarane, et qui peuvent différer entre eux soit par la position de la double liaison endocyclique, soit par la stéréochimie aux centres 9 et 13. Ces hydrocarbures sont des isomères du sandaracopimaradiène 8, diterpène naturel isolé de l'huile essentielle de Xylia dolabriformis (7).

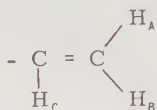


Un essai de chromatographie en phase gazeuse a montré que ce mélange d'hydrocarbures contient quatre produits principaux. La chromatographie sur oxyde de fer permet d'isoler un hydrocarbure cristallisé $F = 50 - 51^\circ$. Cet hydrocarbure semble être un constituant important du mélange, mais n'a pu être isolé à l'état pur qu'avec un rendement de 5 % environ, par suite des difficultés de recristallisation.

II - Etude de l'hydrocarbure F = 50° 5.

La composition centésimale de cet hydrocarbure correspond à la formule $C_{20}H_{32}$. Son spectre UV ne montre aucun maximum entre 215 et 300 m μ . Le spectre I.R., presque identique à celui du produit huileux, montre les bandes caractéristiques d'une double liaison vinylique.

Le spectre de R.M.N. comporte les pics caractéristiques d'un système ABC provenant des protons d'un groupement



Le spectre a été analysé par LASZLO (141). Les valeurs obtenues pour les déplacements chimiques et les constantes de couplage sont les suivantes :

H_c à 5,66 p.p.m.	H_B à 4,83 p.p.m.	et H_A à 4,88 p.p.m.
$J_{BC} = 11,0$ c.p.s.	$J_{AB} = 1,4$ c.p.s.	et $J_{AC} = 17,0$ c.p.s.

Le spectre de R.M.N. de cet hydrocarbure ne présente pas d'autres pics caractéristiques de protons oléfiniques.

L'hydrogénation ménagée le transforme en un hydrocarbure huileux $C_{20}H_{34}$ 6 dont le spectre I.R., comparé à celui de l'hydrocarbure F = 50° montre la disparition de la double liaison vinylique, aucune bande ne révélant la présence d'une double liaison trisubstituée. La réaction au tétranitrométhane est positive, montrant que la molécule contient encore une double liaison. Le spectre de R.M.N. de l'hydrocarbure ne présente aucun pic dans la région où résonnent les protons oléfiniques. Ce qui permet de conclure que la double liaison est tétrasubstituée.

L'hydrogénation énergique de l'hydrocarbure F = 50° fournit un hydrocarbure saturé $C_{20}H_{36}$ 7 F = 37 - 38°.

En résumé, l'hydrocarbure F = 50°, obtenu par cyclisation du manool est un hydrocarbure tricyclique diénique, possédant une double liaison vinylique et une double liaison tétrasubstituée, ce qui nous a conduit à penser que cet hydrocarbure pourrait être le $\Delta 9$ sandaracopimaradiène 5.

Le $\Delta 9$ sandaracopimaradiène F = 50° a été préparé par LAIDLAW et MORGAN (7) à partir du sandaracopimaradiène 8.

L'épreuve du point de fusion de mélange et la comparaison des spectres I.R. montrent l'identité de cet hydrocarbure avec celui que fournit la cyclisation du manool.

Il est vraisemblable que la cyclodéshydratation du manool en sandaracopimaradiène se fait par l'intermédiaire du carbocation allylique correspondant 9. Un processus continu pour la fermeture du cycle et le départ de l'hydroxyle ne peut pas être envisagé, puisque le manool (ayant en 13 la configuration R) conduirait stéréospécifiquement à des diènes du type pimarique 10.

Cependant, l'obtention d'autres hydrocarbures de formule encore imprécisée, mais possédant le squelette du pimarane, n'exclut pas l'intervention de ce processus lors de la cyclodéshydratation du manool.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PREMIÈRE PARTIE

I - AGATHADIOL ET ALCOOLS LABDENOLIQUES -

Labdène diol 11.

A 257 mg de labdénolate de méthyle F : 99 - 101° 8 en solution dans 6 cm³ d'éther anhydre refroidi à 0°, on ajoute 175 mg de LiH₄Al en solution dans 6 cm³ d'éther anhydre ; on laisse en contact une nuit à température ambiante. Après le traitement habituel on isole 248 mg de produit qui est chromatographié sur 7 g de trisilicate de magnésium-célite (2 : 1). Les fractions éluées par les mélanges de benzène-éther 9 : 1 à 1 : 1 réunies et recristallisées deux fois dans le méthanol additionné d'éther de pétrole et trois fois dans l'éther, fournissent le diol 11 F : 127 - 129°. (α)₀ - 0,5° (C = 0,89)(^{*}).

- Analyse : C₂₀H₃₆O₂ Calculé % C : 77,86 H : 11,76
Trouvé % 78,10 11,80
- Microhydrogénation : calculé pour une double liaison : 0,365 cm³
trouvé : 0,600 cm³
- Spectre I.R. : $\nu(\text{OH})$ 3330 cm⁻¹ $\nu(\text{C-O})$ (alcool allylique) 1010 cm⁻¹

Labdène diol 12.

A 140 mg de labdénolate de méthyle F : 132 - 134° 9 en solution dans 3 cm³ d'éther anhydre refroidi à 0°, on ajoute 90 mg de LiH₄Al en solution dans 6 cm³ d'éther anhydre ; on laisse en contact une nuit à température ambiante. Après le traitement habituel on isole 140 mg de produit qui est chromatographié sur 5 g de trisilicate de magnésium-célite (2 - 1). Les fractions éluées par le mélange benzène-éther 3 : 1 sont réunies et distillées dans un tube à boules sous 0,05 mm de mercure, température du bain d'air : 170°

$$(\alpha)_0 - 11^\circ \text{ (C = 0,71)}.$$

(*) Les pouvoirs rotatoires ont tous été mesurés en solution dans le chloroforme.

- Analyse : $C_{20}H_{36}O_2$ Calculé % C : 77,86 H : 11,76
 Trouvé % 77,74 11,50
- Microhydrogénation : calculé pour une double liaison : 0,365 cm³
 trouvé : 0,710 cm³
- Spectre I.R. : $\nu(OH)$ 3350 cm⁻¹ $\nu(C-O)$ (alcool allylique) 1010 cm⁻¹

Agathadiol 5.

A 591 mg d'agathate de méthyle 36c, en solution dans 10 cm³ d'éther anhydre refroidi à 0°, on ajoute 1,1 g d'hydrure de lithium-aluminium en suspension dans 15 cm³ d'éther anhydre. On laisse en contact une nuit à température ambiante. Après traitement habituel, on isole 502 mg de produit qui est chromatographié sur 15 g d'alumine (activité 1). Les fractions éluées par l'éther de pétrole-éther 3 : 1 (480 mg) réunies et recristallisées quatre fois dans l'éther-éther de pétrole fournissent l'agathadiol 5, F : 104-105°

$$(\alpha)_0 + 35,5 \text{ (C = 0,45)}$$

- Analyse : $C_{20}H_{34}O_2$ Calculé % C = 78,38 H : 11,18
 Trouvé % 78,10 11,07
- Spectre I.R. : $\nu(OH)$ 3600 cm⁻¹ $\nu(C=C)$ 1637 cm⁻¹ $\gamma\left(C=C\begin{matrix} H \\ H \end{matrix}\right)$
 888 cm⁻¹ $\nu(C-O)$ (alcool allylique) 1010 cm⁻¹.

II - ISOAGATHATE DE METHYLE ET SES DERIVES -

Isoagathate de méthyle 37c.

1,076 g d'agathate de méthyle 36c est dissous dans 20 cm³ d'acide formique à 98 %. On maintient la température à 70° pendant une heure. On chasse l'acide formique sous vide, la température n'excédant pas 100°. Le produit résiduel est chauffé pendant 3 heures à reflux avec 40 cm³ de potasse hydroalcoolique normale. La fraction neutre, séparée de la manière habituelle (525 mg) est de l'isoagathate de méthyle presque pur. On obtient d'autre part, 560 mg de fraction acide. Après trois recristallisations dans le méthanol l'isoagathate de méthyle fond à 121°.

$$(\alpha)_0 + 8,8 \text{ (C = 0,92)}$$

- Analyse : $C_{22}H_{34}O_4$ Calculé % C : 72,89 H : 9,45
 Trouvé % 72,85 9,40

RUZICKA (51) indique F : 121 - 122° (α)₀ alcool + 6°1.

- Spectre I.R. : $\gamma(C=O)$ 1730 cm⁻¹ $\delta(CH_3)(\text{ester})$ 1435 cm⁻¹ et 1389 cm⁻¹
 $\nu(C-O)$ 1232 cm⁻¹, 1188 cm⁻¹, 1159 cm⁻¹ (très intense) 1149 cm⁻¹
 $\nu(C-H)$ 805 cm⁻¹.

Monoester méthylique (43) de l'acide isoagathique 37b.

19,2 g de monoagathate de méthyle 36b sont dissous dans 100 cm³ d'acide formique à 98 %. On maintient la température à 70° pendant 1 heure. On chasse l'acide formique à 100° sous vide. On reprend le résidu par l'éther et on lave avec une solution aqueuse de soude à 4 %. On isole 19 g de fraction

acide et 0,2 g de fraction neutre. L'acide de cyclisation est dissous dans 180 cm³ de méthanol anhydre contenant 10 cm³ d'acide sulfurique. On chauffe pendant 3 heures à reflux. La solution est neutralisée avec de la soude à 20 %, en refroidissant par un bain d'eau glacée. On sépare de la manière habituelle 9,8 g de fraction neutre et 6,9 g de fraction acide non estérifiable dans les conditions utilisées ; l'acide ester 37b. Après trois recristallisations dans le méthanol aqueux, il fond à 187-195° en se décomposant (décarboxylation).

- Analyse : C₂₁H₃₂O₄ Calculé % C : 72,38 H : 9,26
 Trouvé % 72,26 9,08
- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1733 cm⁻¹ (ester) 1704 cm⁻¹ (acide)

L'acide ester 37b, estérifié par un excès de diazométhane dans l'éther donne l'isoagathate de méthyle 37c, F : 121° (pas de dépression du point de fusion par mélange avec le diester authentique ; spectres I.R. et de R.M.N. identiques).

Dihydroisoagathate de méthyle 39a (monoester).

2,617 g d'acide 37b F : 187-195°, en solution dans 22 cm³ d'acide acétique sont hydrogénés pendant six heures, à température ambiante sous une pression initiale de 80 kg/cm², en présence de 0,485 g d'oxyde de platine. Après cristallisation dans le méthanol aqueux, le produit saturé 39a fond à 160 - 162°. (α)₀ + 12,6° (C = 1,5)

- Analyse : C₂₁H₃₄O₄ Calculé % C : 71,96 H : 9,78
 Trouvé % 72,08 9,70
- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1730 cm⁻¹ (ester) 1706 cm⁻¹ (acide) $\nu(\text{C} - \text{O})$ 1233 cm⁻¹ 1189 cm⁻¹ 1156 cm⁻¹ (épaule) 1147 cm⁻¹ (très intense).

Dihydro isoagathate de méthyle 39b (diester).

L'acide 39a est traité par un excès de diazométhane en solution étherée. On obtient l'ester méthylique correspondant 39b F : 108 - 109° (α)₀ + 9,5° (C = 0,85)

- Analyse : C₂₂H₃₆O₄ Calculé % C : 72,49 H : 9,96
 Trouvé % 72,42 9,79
- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1733 cm⁻¹ $\nu(\text{C} - \text{O})$ 1236 cm⁻¹, 1189 cm⁻¹ et 1161 cm⁻¹ (très intense).

RUZICKA (18) indique : F : 110 - 111° (α)₀ alcool + 9,7°

Diméthyl-8 β , 13 β acétyl-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 40.

On prépare le magnésien de l'iode de méthyle à partir de 0,75 g de magnésium, 2,5 cm³ d'iode de méthyle et 20 cm³ d'éther anhydre. Après deux heures, quand le magnésium a disparu, on ajoute par petites portions 2,5 g de chlorure de cadmium anhydre, préalablement séché à l'étuve à 110°. On chauffe à reflux pendant 45 minutes. Le test à la cétone de MICHLER étant négatif, l'éther est chassé et remplacé par 10 cm³ de benzène anhydre. Le chlorure de l'acide 39a, préparé à partir de 3,600 g d'acide F : 160-162° et 10 cm³ de chlorure d'oxalyle est ajouté lentement à la solution benzénique

de diméthyl-cadmium. On chauffe ensuite pendant 1 heure à reflux. Après extraction le produit de la réaction (3,327 g de fraction neutre) est chromatographié sur 130 g d'alumine (activité III). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole-benzène 19 : 1, réunies et cristallisées deux fois dans le méthanol, fournissent la méthyl-cétone 40.

$$F : 142 - 143^\circ (\alpha)_0 + 45^\circ (C = 1)$$

- Analyse : $C_{22}H_{36}O_3$ Calculé % C : 75,81 H : 10,41
 Trouvé % 76,09 10,18

- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1727 cm^{-1} et 1709 cm^{-1} (cétone) $\delta(\text{CH}_3)$ 1351 cm^{-1} (méthyl-cétone) $\nu(\text{C} - \text{O})$ 1233 cm^{-1} , 1186 cm^{-1} et 1155 cm^{-1} (très intense) (ester 4 β).

La cétone 40 (104 mg) est traitée à reflux pendant 18 heures par 5 cm³ de potasse méthanolique. On récupère, après une recristallisation, 76 mg de produit inchangé.

Le produit isolé des eaux-mères (22 mg) F : 128 - 131°, a le même pouvoir rotatoire que la cétone 40.

Diméthyl-8 β , 13 β acétoxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 41.

1,566 g de la méthyl-cétone 40 dissoute dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, est traitée par une solution d'acide trifluoroperacétique dans le chlorure de méthylène. (La solution d'acide trifluoroperacétique a été préparée à partir de 10 cm³ de chlorure de méthylène, 3 cm³ d'anhydride trifluoroacétique et 0,4 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes). On laisse en contact pendant 18 heures à 4°. On décompose par une solution glacée de carbonate de soude à 10 %. Après extraction, on obtient 1,638 g de produit qu'on chromatographie sur 50 g d'alumine (activité 1). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole-éther 9 : 1 réunies et recristallisées deux fois dans le méthanol aqueux fournissent l'acétate 41.

$$F : 157 - 159^\circ (\alpha)_D + 25^\circ (C = 1)$$

- Analyse : C₂₂H₃₆O₄

Calculé %	C : 72,49	H : 9,96
Trouvé %	72,59	9,75

- Spectre I.R. : $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730 cm^{-1} (ester et acétate) $\delta(\text{CH}_3)$: 1370 cm^{-1} (acétate) $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1238 cm^{-1} (acétate) (très intense) 1190 cm^{-1} et 1155 cm^{-1} (intense) (ester 4 β).

Diméthyl-8 β , 13 β hydroxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 42.

255 mg d'acétate 41, F : 157-159° sont dissous dans 10 cm³ de potasse hydroalcoolique à 10 %. On chauffe 3 heures à reflux. La fraction neutre (250 mg) isolée de manière habituelle est chromatographiée sur 7,5 g d'alumine (activité 1). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole-éther 1 : 1 sont réunies et recristallisées deux fois dans le méthanol aqueux.

$$F : 143 - 144^\circ (\alpha)_0 + 14^\circ (C = 0,17)$$

- Analyse : $C_{20}H_{34}O_3$ Calculé % C : 74,49 H : 10,63
Trouvé % 74,89 10,57
- Spectre I.R. : $\nu(C=O)$ (ester) 1733 cm^{-1} $\nu(C-O)$ (ester 4β) 1232 cm^{-1} , 1190 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} (très intense) $\nu(C-O)$ (alcool) 1067 cm^{-1} $\nu(O-H)$ 3670 cm^{-1} .

Diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-14 oate-4 β de méthyle 43.

129 mg d'alcool 42 F : $143-144^\circ$ sont dissous dans 3 cm^3 d'acide acétique. On ajoute une solution de 81 mg d'anhydride chromique dans 2 cm^3 d'acide acétique. On laisse en contact à température ambiante pendant la nuit. Après le traitement habituel, on obtient 109 mg de produit qu'on chromatographie sur 3 g d'alumine (activité 1). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole-éther 19 : 1, réunies et recristallisées deux fois dans le méthanol fournissent la cétone 43.

F : $118-119^\circ (\alpha)_D + 50,8^\circ$ (C = 1,2)

- Analyse : $C_{20}H_{32}O_3$ Calculé % C : 74,96 H : 10,07
Trouvé % 75,11 10,18
- Spectre I.R. : $\nu(C=O)$ (ester) 1735 cm^{-1} (cétone) 1715 cm^{-1} $\nu(C-O)$ (ester 4β) 1232 cm^{-1} , 1193 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} (très intense).

Action du méthyl-lithium sur l'hémiester 39a. Cétoacide 49.

On prépare une solution étherée de méthyl-lithium à partir de 3 g de lithium, 34 g d'iodure de méthyle et 65 cm^3 d'éther. On filtre rapidement la solution obtenue sur laine de verre, ajuste à 100 cm^3 avec de l'éther anhydre. 30 cm^3 de cette solution sont ajoutés lentement sous atmosphère d'azote à 2,2 g d'acide 39a dissous dans 60 cm^3 d'éther ; l'agitation est poursuivie pendant 2 heures à température ordinaire et le mélange est abandonné pendant la nuit. On hydrolyse et obtient 2,030 g de fraction acide, que l'on recristallise trois fois dans le méthanol.

F : $214-216^\circ (\alpha)_D + 23^\circ$ (C = 0,82)

- Analyse : $C_{21}H_{34}O_3$ Calculé % C : 75,40 H : 10,25
Trouvé % 75,28 10,22
- Spectre I.R. : $\nu(C=O)$ 1712 cm^{-1} (bande unique) $\delta(CH_3)$ 1357 cm^{-1} (CH_3CO). Aucune bande intense entre 1140 et 1250 cm^{-1} .

Cétoester 50.

L'acide précédent 49, estérifié par un excès de diazométhane, fournit après deux recristallisations dans le méthanol l'ester 50.

F : $130-132^\circ (\alpha)_D + 16^\circ$ (C = 0,82)

- Analyse : $C_{22}H_{36}O_3$ Calculé % C : 75,81 H : 10,41
Trouvé % 75,58 10,23
- Spectre I.R. : $\nu(C=O)$ 1736 cm^{-1} (ester) 1698 cm^{-1} (cétone) $\delta(CH_3)$ 1350 cm^{-1} (méthyl cétone) $\nu(C-O)$ 1186 cm^{-1} , 1161 cm^{-1} , 1121 cm^{-1} , aucune bande vers 1310 cm^{-1} .

Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-13 (14) oate-4 β de méthyle 51.

On chauffe à 290° sous une pression de 14 mm de mercure, 1,5 g de monoester isoagathique 37b pendant 15 minutes.

La fraction neutre (780 mg) est chromatographiée sur 24 g d'alumine (activité 1). Les fractions éluées par l'éther de pétrole-éther 49 : 1, réunies et recristallisées trois fois dans le méthanol, fournissent l'ester 51. Cet ester donne un pic unique en chromatographie liquide-vapeur (Argon-Pye), colonne de 4 pieds, phase fixe : silicone SE 30.

F : 88-89° (α)₀ - 27° (C = 1,01)

- Analyse : C₂₀H₃₂O₂ Calculé % C : 78,89 H : 10,59
 Trouvé % 78,78 10,65

- Spectre I.R. : ν (C = O) 1733 cm⁻¹ ν (C - O) (ester) 1232 cm⁻¹, 1192 cm⁻¹,
1168 cm⁻¹, 1152 cm⁻¹, 1139 cm⁻¹.

Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-4 β de méthyle 52.

On chauffe à reflux pendant une heure, 250 mg d'ester 51, F : 88-89° en solution dans 4 cm³ d'acide formique à 98 %. On chasse l'acide formique sous vide et l'on recristallise trois fois dans le méthanol.

F : 116-118° (α)₀ + 70° (C = 0,77)

- Analyse : C₂₀H₃₂O₂ Calculé % C : 78,89 H : 10,59
 Trouvé % 78,62 10,47

- Spectre I.R. : ν (C = O) 1733 cm⁻¹ ν (C - O) 1235 cm⁻¹ 1193 cm⁻¹
1170 cm⁻¹ 1149 cm⁻¹ (très intense) γ (C - H) 797 cm⁻¹.

Diméthyl - 8 β , 13 β podocarpanoate-4 β de méthyle 53.

204 mg d'ester 51, F : 88-89° sont hydrogénés dans 5 cm³ d'acide acétique en présence de 40 mg d'oxyde de platine à température et pression ordinaires. On filtre, chasse l'acide acétique et recristallise trois fois dans le méthanol.

F : 82-83° (α)₀ + 32° (C = 0,31)

- Analyse : C₂₀H₃₄O₂ Calculé % C : 78,38 H : 11,18
 Trouvé % 78,21 10,91

- Spectre I.R. : ν (C = O) 1733 cm⁻¹ ν (C - O) 1237 cm⁻¹, 1195 cm⁻¹,
1171 cm⁻¹, 1159 cm⁻¹ (très intense).

Diméthyl-8 β , 13 β époxy-12 α , 13 α podocarpanoate-4 β de méthyle 54.

On traite 292 mg d'ester 52, F : 116-118° dans 15 cm³ de chloroforme par 350 mg d'acide p-nitro perbenzoïque. On agite pendant 6 heures à température ambiante. Après traitement habituel, on obtient l'époxyde 54 brut, qu'on ne peut purifier. Il donne une réaction négative au tétranitrométhane.

Diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-12 oate-4 β de méthyle 55 et aldéhyde 56.

320 mg d'époxyde 54 brut, en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre sont traités par 0,3 cm³ d'éthérate de BF₃. On laisse en contact une nuit à température ordinaire. Après traitement habituel, on obtient 310 mg d'un produit qu'on chromatographie sur 9 g d'alumine (activité 1). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole-éther 9 : 1, réunies et recristallisées deux fois dans le mélange méthanol-eau fournissent l'aldéhyde 56.

$$F : 112-113^{\circ} (\alpha)_0 + 1^{\circ} (C = 1,48)$$

- Analyse : $C_{20}H_{32}O_3$ Calculé % C : 74,96 H : 10,06
 Trouvé % 74,96 10,05
- Spectre I.R. : $\nu(C=O)$ 1730 cm^{-1} (une seule bande) $\nu(C-H)$ (aldéhyde)
 2840 cm^{-1} et 2725 cm^{-1} $\nu(C-O)$ (ester) 1229 cm^{-1} , 1190 cm^{-1} ,
 1150 cm^{-1} (très intense).

La fraction éluee par le mélange éther de pétrole-éther 1 : 1 recristallisée deux fois dans le méthanol aqueux, fournit la cétone 55.

$$F : 137-139^\circ (\alpha)_0 + 28^\circ (C = 1, 2)$$

- Analyse : $C_{20}H_{32}O_3$ Calculé % C : 74,96 H : 10,06
 Trouvé % 75,11 10,31
- Spectre I.R. : $\nu(C=O)$ (ester) 1730 cm^{-1} (cétone) 1715 cm^{-1} $\delta(CH_2)$ en 11 (α du carbonyle) 1429 cm^{-1} $\nu(C-O)$ (ester) 1236 cm^{-1} 1195 cm^{-1} , 1170 cm^{-1} , 1159 cm^{-1} (très intense).

Diméthyl-8 β , 13 β époxy-13 α , 14 α podocarpanoate-4 β de méthyle 57.

A une solution de 485 mg d'ester 51, F : 88-89° dans 25 cm³ de chloroforme, on ajoute 600 mg d'acide p-nitro perbenzoïque. On agite pendant 6 heures à température ambiante. La solution chloroformique est lavée à la soude à 4 % puis à l'eau. On obtient 538 mg de produit 57 qui n'a pu être purifié. Tel quel, il donne un test négatif au tétranitrométhane.

- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1730 cm^{-1} $\nu(\text{C} - \text{O})$ 1232 cm^{-1} 1192 cm^{-1}
1155 cm^{-1} (très intense) épaules à 1159 cm^{-1} et 1143 cm^{-1} (époxyde)
1261 cm^{-1} (très faible 914 cm^{-1} (?) et 833 cm^{-1} (??)).

Diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-14 oate-4 β de méthyle 43.

A 530 mg d'oxyde 57 dans 50 cm³ de benzène anhydre, on ajoute 0,3 cm³ d'éthérate de BF₃. On laisse en contact pendant 15 heures à température ambiante. On agite ensuite avec une solution saturée de CO₂HNa. Après traitement habituel, on isole 509 mg de produit qu'on équilibre par traitement à reflux pendant 3 heures avec 12 cm³ de potasse hydroalcoolique à 10 %. Après chromatographie et recristallisation dans le méthanol, on obtient la cétone, F : 117-119°, qui ne présente pas de dépression du point de fusion de mélange avec la cétone 43. Les spectres I.R. et de R.M.N. sont identiques.

Diméthyl-8 β , 13 α hydroxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 58.

On chauffe 255 mg de cétone 43, F : 117-119°, dans 10 cm³ d'un mélange méthanol-eau avec 257 mg d'hydrure de bore-sodium. Après extraction, on isole 250 mg d'un produit qui n'a plus de bande cétone en I.R. Deux cristallisations dans le mélange méthanol-eau fournissent l'alcool 58 pur.

F : 165 - 167° (α)₀ + 30,8 (C = 1,23)

- Analyse : C₂₀H₂₄O₃ Calculé % C : 74,49 H : 10,63
 Trouvé % 74,29 10,39

- Spectre I.R. : ν (C = O) 1730 cm⁻¹ ν (C - O) (ester) 1229 cm⁻¹ 1189 cm⁻¹
1155 cm⁻¹ (très intense) ν (C - O) (alcool) 1059 cm⁻¹.

Diméthyl-8 β , 13 α acétoxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 59.

80 mg d'alcool 58, F : 165-167°, en solution dans 2 cm³ de pyridine anhydre sont traités par 2 cm³ d'anhydride acétique. La température est maintenue à 60-80° pendant 4 heures. Après décomposition dans l'eau glacée et traitement habituel, on obtient 82 mg d'acétate 59 purifié par trois recristallisations dans le méthanol aqueux.

F : 160 - 162° (α)₀ + 55° (C = 1,08)

- Analyse : C₂₂H₃₆O₄ Calculé % C : 72,49 H : 9,96
 Trouvé % 72,50 9,85

- Spectre I.R. : ν (C = O) 1730 cm⁻¹ δ (CH₃) (acétate) 1365 cm⁻¹ ν (C - O) (acétate) 1240 cm⁻¹ (très intense) ν (C - O) (ester) 1190 cm⁻¹ 1155 cm⁻¹ (très intense).

DEUXIÈME PARTIE

I - DERIVES DU SCLAREOL -

Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 β de méthyle 62.

1,8 g de labdénolate de méthyle 8 est dissous dans 36 cm³ d'acide formique à 98 %. On maintient la température à 70° pendant une heure. On chasse l'acide formique sous vide, la température n'excédant pas 100°. Le produit résiduel est chauffé pendant 3 heures à reflux avec 40 cm³ de potasse hydroalcoolique normale. Le fraction neutre est séparée de la manière habituelle (1,376 g). On obtient d'autre part 0,369 g de fraction acide. Après deux recristallisations dans le méthanol, l'ester 62 fond à 104 - 106°.

$$(\alpha)_0 - 58^{\circ}5 \text{ (C} = 1,02)$$

- Analyse : C₂₁H₃₄O₂ Calculé % C : 79,19 H : 10,76
 Trouvé % 79,29 10,90
- Microhydrogénation : Calculé pour une double liaison : 0,180 cm³
 Trouvé : 0,110 cm³
- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1739 cm⁻¹, $\nu(\text{C} - \text{O})$ (ester) 1163 cm⁻¹ 1190 cm⁻¹
 $\delta(\text{CH}_3)$ 1389 cm⁻¹ $\gamma(\text{C} - \text{H})$ 806 cm⁻¹.

273 mg d'ester 60 (obtenu par déshydratation de 8 (24)), sont dissous dans 6 cm³ d'acide formique à 98 %. Le mélange est chauffé pendant 45 minutes à reflux. On chasse l'acide formique sous vide. Le produit résiduel est chauffé avec 10 cm³ de potasse hydroalcoolique normale. Après séparation de la manière habituelle on obtient 136 mg de fraction acide et 138 mg de fraction neutre. Après trois recristallisations dans le méthanol, on obtient un ester F : 104-106°, qui ne donne pas d'abaissement de point de fusion de mélange avec l'ester 62.

Diméthyl-8 β , 13 β podocarpanoate-14 β de méthyle 63.

75 mg d'ester 62, dissous dans 3 cm³ d'acide acétique, sont hydrogénés pendant 6 heures à 80° sous une pression de 70 kg/cm², en présence de 80 mg d'oxyde de platine. Après deux recristallisations dans le méthanol le produit saturé 63 fond à 115 - 116°.

$$(\alpha)_0 - 35^\circ \text{ (C = 1,7)}$$

- Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2$ Calculé % C : 78,69 H : 11,32
 Trouvé % 78,57 11,48

Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 α de méthyle 65.

1,9 g de labdénolate de méthyle 9 sont dissous dans 38 cm³ d'acide formique à 98 %. On maintient la température à 70° pendant 1 heure. On chasse l'acide formique sous vide, la température n'excédant pas 100°. Le produit résiduel est chauffé pendant 3 heures à reflux avec 40 cm³ de potasse hydroalcoolique normale. La fraction neutre est séparée de la manière habituelle (1,377 g). On obtient d'autre part 0,513 g de fraction acide. Après trois recristallisations dans le méthanol, l'ester 65 fond à 77-78°. Ce composé présente deux variétés cristallines : l'une fondant à 77-78°, l'autre à 89-90°.

$$(\alpha)_0 + 197^\circ \text{ (C = 0,7)}$$

- Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Calculé % C : 79,19 H : 10,76
 Trouvé % 79,35 10,85

- Microhydrogénation : aucune fixation d'hydrogène.

- Spectre I.R. : $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1733 cm⁻¹ $\nu(\text{C}-\text{O})$ (ester) 1143 cm⁻¹, 1160 cm⁻¹
 $\delta(\text{CH}_3)$ 1385 cm⁻¹ $\gamma(\text{C}-\text{H})$ 815 cm⁻¹.

121 mg d'ester 61 (obtenu par déshydratation de 9 (24)) sont dissous dans 6 cm³ d'acide formique à 98 %. Le mélange est chauffé 45 minutes à reflux. L'acide formique chassé, on chauffe 3 heures à reflux avec 5 cm³ de potasse hydroalcoolique normale. Après séparation de la manière habituelle on obtient 50 mg de fraction acide et 67 mg de fraction neutre. Après trois recristallisations dans le méthanol aqueux on obtient un ester F : 77-78° qui ne donne pas d'abaissement du point de fusion de mélange avec l'ester 65.

Diméthyl-8 β , 13 podocarpanoate-14 α de méthyle 64.

51 mg de 65 dans 3 cm³ d'acide acétique sont hydrogénés pendant 6 heures à 80° sous une pression initiale de 60 kg/cm², en présence de 62 mg d'oxyde de platine. Après le traitement habituel on obtient 54 mg de produit huileux que l'on chromatographie sur 3 g d'alumine neutre (activité 1). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole-éther 9 : 1 à 3 : 1 réunies et recristallisées trois fois dans le méthanol aqueux fournissent l'ester saturé 64.

$$\text{F} : 65^\circ - 66^\circ 5' (\alpha)_0 + 10^\circ \text{ (C = 0,95)}$$

- Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2$ Calculé % C : 78,69 H : 11,32
 Trouvé % 78,75 11,00

Diméthyl-8 β , 13 α époxy-12 β , 13 β podocarpanoate-14 α de méthyle 68.

On traite 310 mg de 65 dans 15 cm³ de chloroforme par 350 mg d'acide p-nitro perbenzoïque. On agite pendant 6 heures à température ambiante. Après le traitement habituel, on obtient 312 mg d'époxyde. Ce dernier donne une réaction négative avec le tétranitrométhane.

- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1750 cm^{-1} $\nu(\text{C} - \text{O})$ (ester) 1156 cm^{-1} 1143 cm^{-1} .

Aldéhyde 67.

300 mg d'époxyde 68 brut, en solution dans 30 cm^3 de benzène anhydre, sont traités par $0,3 \text{ cm}^3$ d'éthérate de trifluorure de bore. On laisse en contact une nuit à température ordinaire. Après traitement habituel on obtient 300 mg de produit que l'on chromatographie sur 10 g d'alumine neutre (activité 1). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole éther 9 : 1 à 3 : 1 réunies et recristallisées quatre fois dans le méthanol aqueux fournissent l'aldéhyde 67.

$$F : 118 - 122^\circ (\alpha)_0 - 16^\circ (\text{C} = 1, 2)$$

- Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Calculé % C : 75,40 H : 10,25
Trouvé % 75,50 10,01
- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1739 cm^{-1} $\nu(\text{C} - \text{O})$ (ester) 1193 cm^{-1} 1161 cm^{-1}
 $\nu(\text{C} - \text{H})$ (aldéhyde) 2703 cm^{-1} .

Diméthyl-8 β , 13 β époxy-12 α , 13 α podocarpanoate-4 β , 14 β de méthyle 69.

On traite 1,03 g d'isoagathate de méthyle 37c en solution dans 45 cm^3 de chloroforme par 1,05 g d'acide p-nitro perbenzoïque. On agite pendant 6 heures à température ambiante. Après traitement habituel, on obtient 1,02 g d'époxyde 69 qui donne une réaction négative avec le tétranitrométhane.

- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1733 cm^{-1} épaule à 1739 cm^{-1} $\nu(\text{C} - \text{O})$ (ester) 1190 cm^{-1} 1160 cm^{-1} 1149 cm^{-1} .

Aldéhyde 70.

1 g d'époxyde 69 brut, en solution dans 90 cm^3 de benzène anhydre est traité par $0,3 \text{ cm}^3$ d'éthérate de BF_3 . On laisse en contact une nuit à température ambiante. Après le traitement habituel, on obtient 1 g de produit que l'on chromatographie sur 30 g d'alumine neutre (activité 1). Les fractions éluées par le mélange éther de pétrole-éther 3 : 1 réunies et recristallisées deux fois dans le méthanol, une fois dans l'éther de pétrole fournissent l'aldéhyde 70.

$$F : 143 - 145^\circ (\alpha)_0 + 22^\circ (\text{C} = 1,00)$$

- Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$ Calculé % C : 69,81 H : 9,05
Trouvé % 69,67 8,78
- Spectre I.R. : $\nu(\text{C} = \text{O})$ 1733 cm^{-1} épaule 1739 cm^{-1} $\nu(\text{C} - \text{O})$ (ester) 1190 cm^{-1} 1149 cm^{-1} $\nu(\text{C} - \text{H})$ (aldéhyde) 2725 cm^{-1} et 2793 cm^{-1} .

II - ESTER OXYDE 10 ET SES DERIVES -

Acide oxydo-8 α , 13 labdanique-15.78.

272 mg d'ester 10, F : 109-111°, sont chauffés avec 8 cm³ de potasse hydroalcoolique normale pendant 1 heure à reflux. Après traitement habituel on isole 249 mg d'acide 78 et 7 mg de partie neutre. L'acide recristallisé quatre fois dans le mélange méthanol-éther de pétrole fond à 113-114°.

$$(\alpha)_0 + 29^\circ \quad (C = 1,35)$$

<u>Analyse</u> : C ₂₀ H ₃₄ O ₃	Calculé %	C : 74,49	H : 10,63
	Trouvé %	74,63	10,85

N-diméthyl oxydo-8 α , 13 labdanamide-15.80.

A 1,755 g d'acide F 113-114°, 78, dissous dans 45 cm³ de toluène anhydre et refroidi à 0°, on ajoute tout en agitant 2 cm³ de triméthylamine, puis 1,5 cm³ de chloroformiate d'éthyle. On maintient l'agitation pendant 30 minutes. On ajoute ensuite goutte à goutte 20 cm³ d'une solution de diméthylamine à 30 % dans le benzène. On agite encore pendant 1 heure. Après le traitement habituel on isole 1,850 g de produit qui est chromatographié sur 50 g d'alumine neutre (activité : 1). Les fractions éluées avec le mélange éther de pétrole-éther 1 : 1 sont réunies et séchées à 90° sous un vide de 0,05 mm de Hg.

- <u>Analyse</u> : C ₂₂ H ₃₉ O ₂ N	Calculé %	C : 75,59	H : 11,25
	"	O : 9,15	N : 4,01
	Trouvé %	C : 75,08	H : 11,08
	"	O : 10,01	N : 4,28

- Spectre I.R. : $\nu(C = O)$ (amide) 1642 cm⁻¹, - O - dans un cycle à six chaînons à 1117 cm⁻¹.

N-diméthyl amino-15, oxydo-8 α , 13 labdane.81.

A 1,5 g d'amide 80 en solution dans 20 cm³ d'éther anhydre refroidi à 0° on ajoute 1,7 g de LiH₄Al en suspension dans 25 cm³ d'éther sec. La solution est chauffée à reflux pendant 6 heures. Après le traitement habituel (sans acide) on isole 1,6 g de produit. Après deux recristallisations dans l'éther de pétrole à - 70° l'amine 81 fond à 65-65°5.

$$(\alpha)_0 \quad 0^\circ \quad (C = 1,02).$$

- <u>Analyse</u> : C ₂₂ H ₄₁ ON	Calculé %	C : 78,74	H : 12,32	N : 4,17
	Trouvé %	78,56	12,14	4,17

- Spectre I.R. : $\nu(CH_3)$ porté par l'azote 2809 cm⁻¹ et 2755 cm⁻¹, - O - dans un cycle à six chaînons à 1116 cm⁻¹.

Action de butyllithium sur l'amine 81. 83a.

On prépare le composé 82 en faisant réagir 0,5 cm³ d'ICH₃ avec 726 mg de 81 en solution dans 15 cm³ d'éther anhydre. On laisse en contact la nuit, puis on essore le précipité. Le composé 82 est ensuite ajouté à 100 cm³ d'une solution étherée de butyllithium préparée à partir de 4 g de lithium et 40 g de C₄H₉Br ; on agite pendant quatre jours à température ambiante. On

isole de la manière habituelle 820 mg de produit que l'on chromatographie sur 30 g d'alumine neutre (activité : 1). La fraction éluee par le mélange éther de pétrole-éther 3 : 1 est séchée à 57° sous un vide de 0,05 mm de Hg. Le composé 83a ainsi isolé fond à 61-66°.

$$(\alpha)_D + 2^\circ \quad (C = 1,07)$$

- <u>Analyse</u> : $C_{24}H_{44}O$	Calculé %	C : 82,69	H : 12,72
	Trouvé %	82,91	12,45

Lactone 74.

A 150 mg de 83a dissous dans 5 cm³ d'éther sec on ajoute 5 cm³ d'une solution éthérée contenant 200 mg d'OsO₄. Le mélange est abandonné pendant 3 jours dans l'obscurité. On chasse l'éther et l'on ajoute 2 g de mannitol, 0,6 g de potasse, 5 cm³ d'eau, 5 cm³ d'éthanol et 0,5 cm³ de benzène. Le mélange est alors chauffé à reflux pendant 6 heures. Après le traitement habituel on isole 155 mg de produit que l'on soumet tel quel à l'oxydation parapériodique. (Le composé dissous dans 24 cm³ d'une solution hydroalcoolique d'acide parapériodique M/40, est abandonné pendant 16 heures à l'obscurité). Après le traitement habituel on isole 126 mg de produit neutre que l'on chromatographie sur 4 g d'alumine neutre (activité : 1). La fraction éluee par l'éther et recristallisée deux fois dans le méthanol aqueux fournit la lactone 74, F : 123-125°, qui ne présente pas de dépression du point de fusion de mélange avec la γ lactone obtenue à partir du sclaréol. Les spectres I.R. et de R.M.N. sont identiques.

Oxydo-8 α , 13 labdanol-15.84.

A 325 mg de 10, F : 109-111°, en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre refroidi à 0°, on ajoute 290 g de LiH₄Al en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre ; on laisse en contact une nuit à température ambiante. Après le traitement habituel on isole 296 mg de produit qui est chromatographié sur 9 g d'alumine neutre (activité : 1). Les fractions éluees par le mélange éther de pétrole-éther 1 : 1 réunies et recristallisées trois fois dans le méthanol-eau, fournissent l'alcool 84.

$$F : 52 - 53,5 \quad (\alpha)_D + 4^\circ \quad (C = 0,51)$$

- <u>Analyse</u> : $C_{20}H_{36}O_2$	Calculé %	C : 77,85	H : 11,76
	Trouvé %	78,13	11,73

Cet alcool ne présente pas d'abaissement du point de fusion de mélange avec l'alcool obtenu à partir de l'oxyde de manoyle. Les spectres I.R. et de R.M.N. sont identiques.

- Spectre I.R. : $\nu(OH)$ 3550 cm⁻¹, - O - dans un cycle à six chaînons 1117 cm⁻¹.

Action du diborane sur l'oxyde de manoyle. Alcool 84.

A 150 mg de 72 en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre refroidi à 0° on fait passer un courant de diborane sous azote. Le diborane a été préparé en ajoutant pendant 45 minutes, 1,8 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore à 300 mg de BH₄Na dans le tétrahydrofurane anhydre à l'ébullition (134). On laisse réagir le mélange 1 heure encore et on abandonne pour

la nuit à température ambiante. On ajoute ensuite 3 cm³ de soude 3N puis 3 cm³ d'eau oxygénée à 30 % et l'on fait bouillir pendant 5 heures. Après le traitement habituel on isole 190 mg de produit qui est chromatographié d'abord sur plaque d'alumine imprégnée de morin (activité : 1), puis sur colonne (6 g d'alumine). La fraction éluée par le mélange éther de pétrole-éther 3 : 1, recristallisée deux fois dans le méthanol aqueux fournit l'alcool 84. F : 52-53°.

Action du diborane sur l'épioxycide de manole. Oxydo-8 α , 13 épilabdanol-15, 85.

A 805 mg de 73 en solution dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre refroidi à 0° on fait passer un courant de diborane sous azote préparé à partir de 2,5 g d'éthérate de trifluorure de bore et de 400 mg de BH₄Na dans les conditions décrites plus haut.

On ajoute ensuite 5 cm³ de soude 3N et 5 cm³ d'eau oxygénée à 30 % et l'on fait bouillir 5 heures. Après le traitement habituel on isole 650 mg de produit que l'on chromatographie sur 20 g d'alumine neutre (activité : 1). La fraction éluee par le mélange éther de pétrole-éther 1 : 1, recristallisée trois fois dans l'éther de pétrole à 0° fournit l'alcool 85.

$$F : 88 - 89^\circ (\alpha)_0 + 16^\circ (C = 1,28)$$

- <u>Analyse</u> :	$C_{20}H_{36}O_2$	Calculé %	C : 77,85	H : 11,76
		Trouvé %	78,16	11,72

- Spectre I.R. : $\nu(\text{OH})$ 3500 cm^{-1} - O - dans un cycle à six chaînons
à 1117 cm^{-1} .

TROISIÈME PARTIE

COMPOSES DE CYCLISATION DU MANOOL -

Cyclisation du manool 1.

10 g de manool sont dissous dans 670 cm³ d'acide acétique contenant 10 % d'eau et 7 % d'acide sulfurique. On laisse en contact pendant 3 heures en maintenant la température entre 40 et 50°. On ajoute ensuite deux volumes d'eau glacée et on extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, puis avec une solution de carbonate de sodium à 10 %, et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et l'éther est chassée. On obtient ainsi 9,300 g de produit que l'on chromatographie sur 270 g d'alumine (activité 1). 500 cm³ d'éther de pétrole éluant 5,500 g d'huile incolore, Eb = 90°/0,05 mm Hg; (α)₀ = + 36° (c = 1,55) ; n_D²⁰ = 1,5205 ; d₄²⁰ = 0,951 ; R.M. trouvée 87,11 ; R.M. calculée pour C₂₀H₃₂, deux doubles liaisons 87,03.

- <u>Analyse</u> : C ₂₀ H ₃₂	Calculée %	C : 88,16	H : 11,84
	Trouvé %	88,24	11,72

Hydrogénation du mélange d'hydrocarbures huileux.

a) Saturation d'une double liaison.

0,660 g d'hydrocarbure C₂₀H₃₂, en solution dans 25 cm³ d'éthanol, sont hydrogénés en présence de 0,034 g d'oxyde de platine, à la pression atmosphérique. En 20 minutes le produit fixe 55 cm³ d'hydrogène (quantité calculée pour la saturation d'une double liaison : 60 cm³). Le produit d'hydrogénation est purifié par chromatographie sur 60 g d'alumine (activité 1). 100 cm³ d'éther de pétrole éluant 0,635 g de produit huileux, Eb = 90°/0,05 mm Hg (température du bain d'air) ; (α)₀ = + 26° (c = 1,11) ; n_D²⁰ = 1,5163 ; d₄²⁰ = 0,947, R.M. trouvée : 87,50. R.M. calculée pour C₂₀H₃₄, une double liaison 87,60.

- <u>Analyse</u> : C ₂₀ H ₃₄	Calculée %	C : 87,51	H : 12,49
	Trouvée %	87,60	12,36

b) Hydrogénation complète.

0,221 g d'hydrocarbure C₂₀H₃₄, dissous dans 10 cm³ d'acide acétique, sont soumis pendant 2 heures, à 60°, en présence de 0,020 g d'oxyde de

platine, à l'action de l'hydrogène sous une pression de 100 kg. Après purification par chromatographie sur alumine le produit saturé a pour constantes : $E_b = 90^\circ/0,05$ mm Hg (température du bain d'air) ; $(\alpha)_D + 8^\circ$. ($C = 1$).

- <u>Analyse</u> : $C_{20}H_{36}$	Calculée %	C : 86,88	H : 13,12
	Trouvée %	86,86	12,90

Déshydrogénation du mélange d'hydrocarbures huileux.

0,427 g d'hydrocarbure $C_{20}H_{32}$, mélangés avec 1 g de sélénium en poudre, sont chauffés pendant 24 heures en tube ouvert. Le résidu est ensuite broyé et extrait à l'éther dans un appareil de Soxhlet. L'extract éthéré est évaporé à sec, repris par l'éther de pétrole, et chromatographié sur 15 g d'alumine (activité 1). Les éluats par des mélanges éther de pétrole-benzène ont fourni 0,085 g de substance qui cristallise après distillation dans un tube à boules $E_b = 140^\circ/0,07$ mm Hg, (température du bain d'air). Après deux recristallisations dans le méthanol on obtient des paillettes incolores, $F : 82 - 84^\circ$, 11.

- <u>Analyse</u> : $C_{16}H_{14}$	Calculée %	C : 93,16	H : 6,84
	Trouvée %	93,17	6,92

Le point de fusion de cette substance reste inchangé lorsqu'elle est mélangée avec du pimanthrène authentique, $F : 82 - 85^\circ$. Les spectres ultraviolet et infrarouge des deux substances sont rigoureusement identiques. Les picrates correspondants ont été préparés ; ils ont même point de fusion, $127 - 130^\circ$, et leur mélange n'entraîne aucune dépression.

Isolement du $\Delta 9$ sandaracopimaradiène 5, $F : 49 - 50^\circ$.

1,1 g d'hydrocarbure $C_{20}H_{32}$ obtenus par chromatographie sur alumine sont rechromatographiés sur 110 g d'oxyde de fer. On élue par le pentane, le volume d'une élution étant de 5 cm^3 . Cinq fractions de coeur, qui ont cristallisé spontanément, sont réunies (soit 0,470 g) et rechromatographiées de nouveau sur 50 g d'oxyde de fer. Les fractions de tête fournissent, après trois recristallisations dans le méthanol à $- 50^\circ$, 0,060 g de cristaux $F : 49 - 50^\circ$ 5 ($\alpha)_D + 99^\circ$ ($c = 0,312$).

- <u>Analyse</u> : $C_{20}H_{32}$	Calculée %	C : 88,16	H : 11,84
	Trouvée %	87,96	12,00.

Ce composé ne présente pas d'abaissement du point de fusion de mélange avec le $\Delta 9$ sandaracopimaradiène authentique. Les spectres I.R. de ces deux composés sont identiques.

Hydrocarbure 6.

0,100 g d'hydrocarbure $F : 49 - 50^\circ$ 5 en solution dans 6 cm^3 d'éthanol sont hydrogénés, à la pression atmosphérique, en présence de 0,006 g d'oxyde de platine. En 20 minutes, le produit fixe 8,5 cm^3 d'hydrogène (quantité théorique pour saturer une double liaison : 10 cm^3). Après purification par chromatographie sur 10 g d'oxyde de fer on obtient 0,099 g de produit huileux $E_b = 80^\circ/0,05$ mm Hg (température du bain d'air), $(\alpha)_D + 82^\circ$ ($c = 1,03$).

- <u>Analyse</u> : $C_{20}H_{34}$	Calculée %	C : 87,51	H : 12,49
	Trouvée %	87,44	12,27

Hydrocarbure 7.

0,090 g d'hydrocarbure 6, en solution dans 3 cm³ d'acide acétique, sont hydrogénés pendant 2 heures à 60°, sous une pression de 110 kg d'hydrogène, en présence de 0,015 g d'oxyde de platine. Le produit d'hydrogénation est chromatographié sur 10 g d'oxyde de fer. Les fractions de tête, qui cristallisent par refroidissement, sont réunies et recristallisées trois fois dans le méthanol à - 30°. Le produit pur fond à 37 - 38°. (α)_D + 23° (c + 0,70).

- Analyse : C₂₀H₃₆ Calculée % C : 86,88 H : 13,12
 Trouvée % 86,98 12,72.

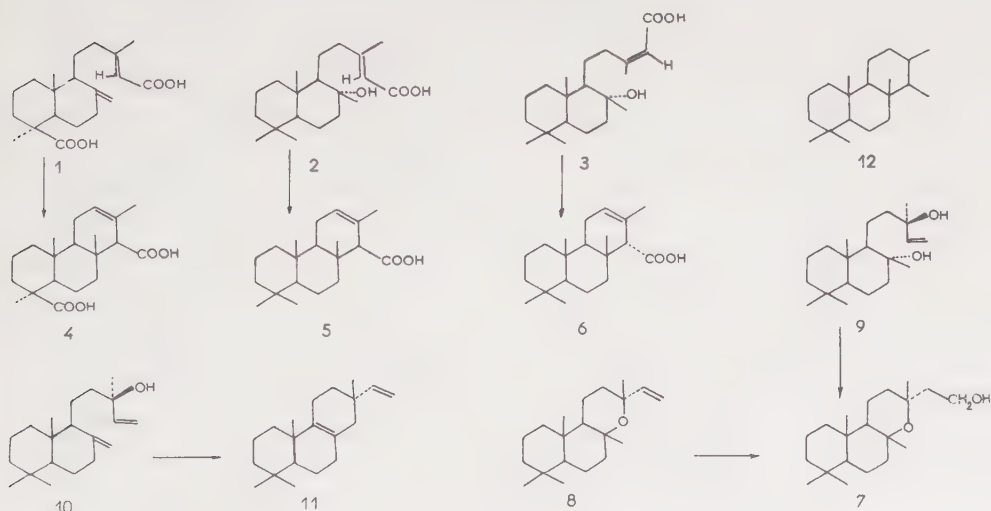
CONCLUSION – RÉSUMÉ

Notre travail apporte une contribution à l'étude des relations entre di-terpènes bicycliques et tricycliques.

En particulier, l'acide agathique 1 et les acides labdénoliques 2 et 3 ont été transformés en leurs isomères tricycliques 4, 5 et 6.

Le même oxyde alcool 7 a été préparé à partir de l'oxyde de manoylé 8 et à partir du sclaréol 9.

Le manool 10 a été transformé en Δ^9 sandaracopimaradiène 11.



Ce travail a été mené à bien grâce à un large usage des méthodes physiques telles que la résonance magnétique nucléaire, la dispersion rotatoire le dichroïsme circulaire et la spectrométrie de masse. C'est ainsi que la géométrie de la double liaison dans la chaîne latérale de l'acide agathique 1 et des acides labdénoliques isomères 2 et 3 a été démontrée par l'étude des spectres de R.M.N.

L'emploi du dichroïsme circulaire et de la dispersion rotatoire nous a permis d'attribuer la configuration 8β méthyle à l'acide isoagathique 4.

Le spectre de masse nous a fourni de nombreuses indications sur la structure des produits étudiés. Nous avons pu remarquer que les substances du type 12 subissent une scission au niveau des liaisons 8 - 14 et 9 - 11.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) D.H.R. BARTON - Chemistry of carbon compounds, E.H. Rodd, Ed. vol. II B, Elsevier Pub. C°, Amsterdam 1953, p. 696.
- (2) J. SIMONSEN et D.H.R. BARTON - The Terpenes, Cambridge Univ. Press, 1952. Vol. III, a-459, b-360, c-350.
- (3) R.M. CARMAN et P.K. GRANT - J. Chem. Soc. 1961, 2187.
- (4) J.R. HOSKING et C.W. BRANDT - Chem. Ber. 1934, 67, 1173.
- (5) J.A. GILES, J.N. SCHUMACHER, S.S. MIMS et E. BERNASEK - Tetrahedron 1962, 18, 169.
- (6) J.R. HOSKING et C.W. BRANDT - Chem. Ber. 1935, 68, 286.
- (7) R.A. LAIDLAW et J.W.W. MORGAN - J. Chem. Soc. 1963, 644.
- (8) P.K. GRANT et R.M. CARMAN - J. Chem. Soc. 1962, 3740.
- (9) J.R. HOSKING et C.W. BRANDT - Chem. Ber. 1935, 68, 1311.
- (10) M.M. JANOT - C.R. Acad. Sci. 1930, 191, 847.
- (11) C. ENZELL - Acta Chem. Scand. 1961, 15, 1303.
- (12) H.H. ZEISS et F.W. GRANT, Jr. - J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 1201.
- (13) L.V.P. ARYA, C. ENZELL, H. ERDTMAN et T. KUBOTA - Acta Chem. Scand. 1961, 15, 225.
- (14) L. PANIZZI, L. MANGONI et H. BELARDINI - Tetrahedron Letters 1961, 376.
- (15) J.D. COCKER et T.G. HALSALL - J. Chem. Soc. 1956, 4262.
- (16) T.G. HALSALL et M. MOYLE - J. Chem. Soc. 1960, 1324.
- (17) C. ENZELL et O. THEANDER - Acta Chem. Scand. 1962, 16, 607.
- (18) L. RUZICKA et J.R. HOSKING - Ann. der Chemie 1929, 469, 147.
- (19) J.A. GILES et J.N. SCHUMACHER - Tetrahedron 1961, 14, 246.
- (20) D. BURN et W. RIGBY - J. Chem. Soc. 1957, 2964 ; W.H. Castine, D.M. S. Wheeler et M. Wheeler - Chem. and Ind. 1961, 1832.
- (21) B.E. CROSS, R.H.B. GALT, J.R. HANSON, P.J. CURTIS, J.F. GROVE et A. MORRISON - J. Chem. Soc. 1963, 2937.

- (22) F.E. KING et G. JONES - J. Chem. Soc. 1955, 658.
- (23) C. DJERASSI et D. MARSHALL - Tetrahedron 1957, 1, 238.
- (24) T. NAKANO et C. DJERASSI - J. Org. Chem. 1961, 167.
- (25) F. LEDERER et G. OURISSON - Tetrahedron 1961, 12, 205.
- (26) K.W. GOPINATH, T.R. GOVINDACHARI, P.C. PARTHASARATHY et N. VISWANATHAN - Helv. Chim. Acta 1961, 44, 1040.
- (27) M.P. CAVA, W.R. CHAN, L.J. HAYNES, L.F. JOHNSON et B. WEINSTEIN - Tetrahedron 1962, 18, 397.
- (28) O. JEGER, O. DÜRST et G. BÜCHI - Helv. Chim. Acta 1947, 30, 1853.
- (29) W.P. CAMPBELL et D. TODD - J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 928.
- (30) L. RUZICKA, M.W. GOLDBERG, H.W. HUYSER et C.F. SEIDEL - Helv. Chim. Acta 1931, 14, 545.
- (31) D.H.R. BARTON et G.A. SCHMEIDLER - J. Chem. Soc. 1948, 1197.
- (32) D. ARIGONI, J. KALVODA, H. HEUSSER, O. JEGER et L. RUZICKA - Helv. Chim. Acta 1955, 38, 1857.
- (33) H. HEUSSER, E. BERIGER, R. ANLIKER, O. JEGER et L. RUZICKA - Helv. Chim. Acta 1953, 36, 1918.
- (34) R.F. CHURCH, R.E. IRELAND et J.A. MARCHALL - Tetrahedron Letters 1961, 34.
- (35) S. BORY et E. LEDERER - Croatica Chim. Acta 1957, 157.
- (36) M. STOLL et M. HINDER - Helv. Chim. Acta 1953, 36, 1984.
- (37) D.B. BIGLEY, N.A.J. ROGERS et J.A. BARLTROP - J. Chem. Soc. 1960, 4613.
- (38) M. SOUCEK et P. VLAD - Chem. and Ind. 1962, 1946.
- (39) P. VLAD et M. SOUCEK - Coll. Czech. Com. 1962, 27, 1726.
- (40) R.M. CARMAN - Tetrahedron 1962, 18, 285.
- (41) R. HODGES et R.I. REED - Tetrahedron 1960, 10, 71.
- (42) R.S. CAHN, C.K. INGOLD et V. PRELOG - Experientia 1956, 12, 81.
- (43) L. RUZICKA - Experientia 1953, 9, 357.
- (44) A. ESCHENMOSER, D. FELIX, M. GUT, J. MEIR et P. STADLER - Ciba Foundation Symposium on the Biosynthesis of Terpenes and Sterols, Churchill Ed. London, 1959, 217.
- (45) D. ARIGONI - ibid, p. 231.
- (46) E. DEMOLE et E. LEDERER - Bull. Soc. Chim. France, 1958, 1128.
- (47) J.J. BRITT et D. ARIGONI - Proc. Chem. Soc. 1958, 224.
- (48) E. WENKERT - Chem. and Ind. 1955, 282.
- (49) K. WIESNER, Z. VALENTA - Fortschritte Chim. Org. Nat. 1958, 16, 26.
- (50) A. CALIEZI et H. SCHINZ - Helv. Chim. Acta 1952, 35, 1649.
- (51) L. RUZICKA et J.R. HOSKING - Helv. Chim. Acta 1930, 13, 1402.

- (52) T. REICHSTEIN et C.W. SHOPPEE - Discour Faraday Society 1949, 7, 305.
- (53) E. LEDERER et M. LEDERER - Chromatography, Elsevier Publ, C°, Amsterdam 1957.
- (54) O. GLEMSER, G. RIECK et H. LACKNER - Chem. Ber. 1959, 92, 662.
- (55) C. DJERASSI - Optical Rotatory Dispersion, Mc Graw-Hill New York 1960.
- (56) M. GROSJEAN et M. LEGRAND - C.R. Acad. Sci. 1960, 251, 2150.
- (57) L. VELLUZ et M. LEGRAND - Angew. Chem. 1961, 73, 603.
- (58) P. DIETRICH et E. LEDERER - Helv. Chim. Acta - 1952, 35, 1148.
- (59) C. DJERASSI et W. KLYNE - J. Chem. Soc. 1962, 4929.
- (60) K. BIEMANN - Mass Spectrometry, Mc Graw-Hill, New York, 1962, p. 46.
- (61) L.M. JACKMAN - Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy to Organic Chemistry. Pergamon Press, London, 1959.
- (62) L. RUZICKA, R. ZWICKY et O. JEGER - Helv. Chim. Acta 1948, 31, 2143.
- (63) W. KLYNE - J. Chem. Soc. 1953, 3072.
- (64) C. ASSELINEAU, S. BORY, M. FETIZON et P. LASZLO - Bull. Soc. Chim. France, 1961, 1429, *ibid.* 1963, 2310.
- (65) L.M. JACKMAN et R.H. WILEY - J. Chem. Soc. 1960, 2886.
- (66) Réf. 61, p. 121.
- (67) G.V.D. TIERS - J. Phys. Chem. 1958, 62, 1151.
- (68) R.R. FRASER et D.E. Mc GREER - Canad. J. Chem. 1961, 39, 505.
- (69) A.J. BIRCH, M. KOCOR, N. SHEPPARD et J. WINTER - J. Chem. Soc. 1962, 1502.
- (70) R.B. BATES et D.M. GALE - J. Amer. Chem. Soc. 1960, 82, 5749.
- (71) J.W.K. BURRELL, L.M. JACKMAN et B.C.L. WEEDON - Proc. Chem. Soc. 1959, 263.
- (72) B. TCHOUBAR - Les Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique. Ed. Dunod Paris 1960, 154.
- (73) B.S. WINSTEIN - Experientia Suppl. II 1955, 137.
- (74) H. SCHINZ - Chimia 1951, 5, 107.
- (75) R. HELG, F. ZOBRIST, A. LAUCHENAUER, K. BRACK, A. CALIEZI, D. STAUFFACHER, E. ZWEIFEL et H. SCHINZ - Helv. Chim. Acta 1956, 39, 1269.
- (76) G. GAMBONI, H. SCHINZ et A. ESCHENMOSER - Helv. Chim. Acta 1954, 37, 964.
- (77) P.A. STADLER, A. NECHVATAL, A.J. FREY et A. ESCHENMOSER - Helv. Chim. Acta 1957, 40, 1373.

- (78) P.A. STADLER, A. ESCHENMOSER, H. SCHINZ et G. STORK - *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 2191.
- (79) R.N. JONES et C. SANDORFY - *Chemical Applications of Spectroscopy dans Techniques of Organic Chemistry*, New York 1956, vol. IX, p. 378.
- (80) A. MEYER, O. JEGER et L. RUZICKA - *Helv. Chim. Acta* 1950, 33, 672.
- (81) K. BIEMANN - *Angewandte Chemie*, 1962, 74, 102.
- (82) L. RUZICKA et J.R. HOSKING - *Helv. Chim. Acta* 1931, 14, 203.
- (83) R.U. LEMIEUX, R.K. KULLNIG, M.J. BERNSTEIN et W.G. SCHNEIDER - *J. Amer. Chem. Soc.* 1958, 80, 6098.
- (84) J. CASON - *Chem. Rev.* 1947, 40, 15.
- (85) S. BORY et M. FETIZON - sous presse.
- (86) H. GILMAN et P. VAN ESS - *J. Amer. Chem. Soc.* 1933, 55, 1258.
- (87) W.G. DAUBEN et E. HOERGER - *J. Amer. Chem. Soc.* 1951, 73, 1505.
- (88) A.D. PETROV, E.P. KAPLAN et Y. CIR - *Bull. Soc. Chim. France*, 1961, 1593.
- (89) Y. MARONI-BARNAUD et J. DUBOIS - *Bull. Soc. Chim. France*, 1959, 928.
- (90) H. AUDIER, S. BORY, M. FETIZON et W. VETTER - résultats non publiés.
- (91) W.F. SAGER et A. DUCKWORTH - *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 188.
- (92) W.D. EMMONS et G.B. LUCAS - *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 2287.
- (93) C.H. HASSALL - *Organic Reactions*, Vol. IX, J. Wiley and Sons, New York, 1957, p. 73-106.
- (94) R.N. JONES, P. HUMPHRIES, F. HERLING et K. DOBRINER - *J. Amer. Chem. Soc.* 1951, 73, 3215.
- (95) A. FÜRST, H.H. KUHN, R. SCOTONI Jr. et H.H. GÜNTHARD - *Helv. Chim. Acta* 1952, 35, 951.
- (96) W.G. DAUBEN, E. HOERGER et N.K. FREEMAN - *J. Amer. Chem. Soc.* 1952, 74, 5206.
- (97) I.L. ALLSOP, A.R.H. COLE, D.E. WHITE et R.L.S. WILLIX - *J. Chem. Soc.* 1956, 4868.
- (98) C. DJERASSI, W. CLOSSON et A.E. LIPPMAN - *J. Amer. Chem. Soc.* 1956, 78, 3163.
- (99) C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN, O. SCHINDLER et Ch. TAMM - *Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 250.
- (100) C. DJERASSI, D.H. WILLIAMS et B. BERKOZ - *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2 205.
- (101) V. ČERNÝ, J. JOSKA et L. LABLER - *Coll. Czech. Chem. Com.* 1961, 26, 1658.

- (102) L. RUZICKA et H. JACOBS - Rec. Trav. Chim. P.B. 1938, 57, 509.
- (103) L. RUZICKA et E. BERNOLD - Helv. Chim. Acta 1941, 24, 1167.
- (104) H.H. BRUUN, R. RYHAGE et E. STENHAGEN - Acta Chemi. Scand. 1958, 12, 789.
- (105) R.T. ARNOLD, O.C. ELMER et R.W. DODSON - J. Amer. Chem. Soc. 1950, 72, 4359.
- (106) L.F. FIESER et M. FIESER - Steroids, Reinhold Pub. Corp. New York 1959, p. 276.
- (107) E.J. COREY et R.A. SNEEN - J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 2505.
- (108) R.B. TURNER, W.R. MEADOR et R.E. WINKLER - J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 4122.
- (109) M. VILKAS - Bull. Soc. Chim. France 1959, 1401.
- (110) H. CONROY - Advances in Organic Chemistry, Interscience Publishers, New York 1960, tome II, p. 308.
- (111) M. KARPLUS - J. Chem. Phys. 1959, 30, 11.
- (112) K.L. WILLIAMSON et W.S. JOHNSON - J. Amer. Chem. Soc. 1961, 83, 4623.
- (113) C.D. JARDETZKY - J. Amer. Chem. Soc. 1961, 83, 2919.
- (114) H.M. HUTTON et T. SCHAEFER - Canad. J. Chem. 1962, 40, 875.
- (115) R.J. ABRAHAM et M.K. Mc LAUCHLAN - Mol. Phys. 1962, 5, 513.
- (116) Réf. 61, p. 91.
- (117) H. HEUSSER, K. EICHENBERGER, P. KURATH, H.R. DÄLLENBACH et O. JEGGER - Helv. Chim. Acta. 1951, 34, 2106.
- (118) H.B. HENBEST et T.I. WRIGLEY - J. Chem. Soc. 1957, 4596.
- (119) C.C. KARTHA, P.S. KALSI, A.M. SHALIGRAM, K.K. CHAKRAVARTI et S.C. BHATTACHARYYA - Tetrahedron 1963, 19, 241.
- (120) A. POZEFSKY et N.D. COGGESHALL - Analyt. Chem. 1951, 23, 1611.
- (121) G. ROBERTS, B.S. GALLAGHER et R.N. JONES - Infra-red absorption of steroids. An Atlas. Interscience Publishers, New York 1958, tome II, p. 28.
- (122) A.R.H. COLE et D.W. THORNTON - J. Chem. Soc. 1956, 1007.
- (123) W. MOFFITT, R.B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et C. DJERASSI - J. Amer. Chem. Soc. 1961, 83, 4013.
- (124) M. TIFFENEAU et B. TCHOUBAR - C.R. Acad. Sci. 1937, 205, 144 - 1938, 207, 918 - 1938, 208, 355.
- (125) A.V. KAMERNITZKY et A.A. AKHREM - Tetrahedron 1962, 18, 705.
- (126) H. HEUSSER, P. Th. HERZIG, A. FÜRST, Pl.A. PLATTNER - Helv. Chim. Acta. 1950, 33, 1093.
- (127) R.O. CLINTON, R.G. CHRISTIANSEN, H.C. NEUMANN et S.C. LASKOWSKI - J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6475.

- (128) A.R.H. COLE, R.N. JONES et K. DOBRINER - J. Amer. Chem. Soc. 1952, 74, 5571.
- (129) A.R.H. COLE - J. Chem. Soc. 1952, 4969.
- (130) S. ARCHER et T.R. LEWIS - Chem. et Ind. 1954, 853.
- (131) M. STOLL et A. COMMARMONT - Helv. Chim. Acta. 1949, 32, 1356.
- (132) G. OHLOFF - Ann. der Chemie, 1958, 617, 134.
- (133) H.C. BROWN et B.C. SUBBA RAO - J. Amer. Chem. Soc. 1956, 78, 5694.
- (134) R. DULOU et Y. CHRETIEN-BESSIERE - Bull. Soc. Chim. France 1959, 1362.
- (135) N.F. ALBERTSON - Organic Reactions, Vol. XII, J. Wiley and Sons, New York 1962, 157.
- (136) G. WITTIG et R. POLSTER - Ann. der Chemie 1958, 613, 102.
- (137) M. STOLL et M. HINDER - Helv. Chim. Acta - 1953, 36, 1984.
- (138) J. HINE - Physical Organic Chemistry (seconde édition) Mc Graw-Hill, New-York, 1962, 505.
- (139) A. J. BIRCH, R. W. RICKARDS, H. SMITH et A. HARRIS., W.B. WHALLEY - Proc. Chem. Soc. 1958, 223.
- (140) J. SIMONSEN et D.H.R. BARTON - The Terpenes, vol. III, Cambridge Univ. Press, 1952, 354.
- (141) P. LASZLO - Diplôme d'Etudes Supérieures Paris 1961.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION -	
Diterpènes Bicycliques Naturels.....	5
Transformation des Diterpènes Bicycliques en Diterpènes Tri- cycliques.....	11
TECHNIQUES UTILISEES -	15
Dispersion rotatoire.....	16
Spectrométrie de masse.....	19
Résonance Magnétique Nucléaire.	22
 Exposé de nos propres travaux : PARTIE THEORIQUE	
<u>Première Partie</u>	
STEREOCHIMIE DE L'ACIDE AGATHIQUE ET DE SES DERIVES...	27
I - Acide agathique 1a et acides labdénoliques 8 et 9.....	29
II - Agathadiol 5 et alcools labdénoliques 11 et 12.....	31
CYCLISATION DE L'AGATHATE DE METHYLE ET DES LABDE- NOLATES DE METHYLE CIS ET TRANS.....	32
I - Acide isoagathique de Ruzicka.....	34
II - Dégradation en diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-14, oate- 4 β de méthyle 43.....	36
III - Dégradation en diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-12 oate- 4 β de méthyle 55.....	41
IV - Stéréochimie du méthyle en 13 en série dihydroisoaga- thique.....	45
V - Spectres de R.M.N.....	49

Deuxième Partie

STEREOCHIMIE DE PRODUITS DE CYCLISATION DE DERIVES DU SCLAREOL.....	52
CYCLISATION DES LABDENOLATES 8 et 9.....	52
I - Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 β de méthyle 62.....	52
II - Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 α de méthyle 65.....	52
III - Structure des composés de cyclisation 62 et 65.....	52
STRUCTURE ET STEREOCHIMIE DE L'ESTER OXYDE 10.....	59
I - Dégradation de l'ester oxyde 10.....	61
II - Alcools 84 et 85.....	63

Troisième Partie

CYCLISATION DU MANOOL.....	64
I - Etude du mélange d'hydrocarbures obtenus par cyclo-déshydratation du manool.....	65
II - Etude de l'hydrocarbure 5.....	66

PARTIE EXPERIMENTALE

Première Partie

I - AGATHADIOL ET ALCOOLS LABDENOLIQUES.....	67
Labdène diol 11.....	67
Labdène diol 12.....	67
Agathadiol 5.....	68
II - ISOAGATHATE DE METHYLE ET SES DERIVES.....	68
Isoagathate de méthyle 37 c..	68
Monoester méthylique (4 β) de l'acide isoagathique 37b.....	68
Dihydroisoagathate de méthyle 39a (monoester).....	69
Dihydroisoagathate de méthyle 39b (diester).....	69
Diméthyl-8 β , 13 β acétyl-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 40.	69
Diméthyl-8 β , 13 β acétoxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 41.	70
Diméthyl-8 β , 13 β hydroxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 42.....	70
Diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-14 oate-4 β de méthyle 43... .	71
Céto acide 49.....	71
Céto ester 50.....	71
Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-13 (14) oate-4 β de méthyle 51....	72
Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-4 β de méthyle 52....	72
Diméthyl-8 β , 13 β podocarpanoate-4 β de méthyle 53.....	72
Diméthyl-8 β , 13 β époxy-12 α , 13 α podocarpanoate-4 β de méthyle 54.....	72

	Pages
Diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-12 oate-4 β de méthyle 55...	73
Aldéhyde 56.....	73
Diméthyl-8 β , 13 β époxy-13 α , 14 α podocarpanoate-4 β de méthyle 57.....	73
Diméthyl-8 β , 13 α podocarpanone-14 oate-4 β de méthyle 43....	73
Diméthyl-8 β , 13 α hydroxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 58.....	74
Diméthyl-8 β , 13 α acétoxy-14 β podocarpanoate-4 β de méthyle 59.....	74

Deuxième Partie

I - DERIVES DU SCLAREOL -

Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 β de méthyle 62..	75
Diméthyl-8 β , 13 β podocarpanoate-14 β de méthyle 63.....	75
Diméthyl-8 β , 13 podocarpène-12 (13) oate-14 α de méthyle 65...	76
Diméthyl-8 β , 13 podocarpanoate-14 α de méthyle 64.....	76
Diméthyl-8 β , 13 α époxy-12 β , 13 β podocarpanoate-14 α de méthyle 68.....	76
Aldéhyde 67.....	77
Diméthyl-8 β , 13 β époxy-12 α , 13 α podocarpanoate-4 β , 14 β de méthyle 69.....	77
Aldéhyde 70.....	77

II - ESTER OXYDE 10 ET SES DERIVES -

Acide oxydo-8 α , 13 labdanique-15 78.....	78
N-diméthyl oxydo-8 α , 13 labdamide-15 80.....	78
N-diméthyl amino-15, oxydo-8 α , 13 labdane 81.....	78
Action du butyllithium sur l'amine 81, 83 a.....	78
Lactone 74.....	79
Oxydo-8 α , 13 labdanol-15, 84.....	79
Action du diborane sur l'oxyde de manoyle. Alcool 84.....	79
Action du diborane sur l'époxyside de manoyle. Oxydo-8 α , 13 épilabdanol-15, 85.....	80

Troisième Partie

COMPOSES DE CYCLISATION DU MANOOL -

Cyclisation du manool.....	81
Hydrogénation du mélange d'hydrocarbures huileux.....	81
a - Saturation d'une double liaison.....	81
b - Saturation complète.....	81
Déshydrogénation du mélange d'hydrocarbures huileux.....	82
Isolement du Δ^9 sandaracopimaradiène 5.....	82
Hydrocarbure 6.....	82
Hydrocarbure 7.....	83

CONCLUSION - RESUME..... 85

BIBLIOGRAPHIE..... 87

IMP. LOUIS-JEAN — GAP

Dépôt légal n° 70 — 1964

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

« SPECTROMETRIE DE MASSE DE CETONES DE STEROIDES
ET DE LEURS DERIVES »

Vu et approuvé.

Paris, le 16 mars 1964.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

MARC ZAMANSKY.

Vu

et permis d'imprimer.

Le Recteur

de l'Académie de Paris,

JEAN ROCHE.

